

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-22

Цитирование: Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., Рыков И.В., Трякин А.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 22

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ И РЕКТОСИГМОИДНОГО СОЕДИНЕНИЯ

Коллектив авторов: Федянин М.Ю., Ачкасов С.И., Болотина Л.В., Гладков О.А., Глебовская В.В., Гордеев С.С., Карачун А.М., Козлов Н.А., Любченко Л.Н., Малихова О.А., Мамедли З.З., Медведева Б.М., Обухова О.А., Петров А.С., Подлужный Д.В., Проценко С.А., Рыжков А.Д., Рыков И.В., Сидоров Д.В., Трякин А.А., Цуканов А.С., Шелыгин Ю.А.

Ключевые слова: рак ободочной кишки и ректосигмоидного соединения, химиотерапия, таргетная терапия, метастазэктомия

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Международная гистологическая классификация (ВОЗ, 2019)

Эпителиальные опухоли

I. Доброкачественные опухоли

- а. 8211/0 Тубулярная аденома
- б. 8261/0 Ворсинчатая аденома
- с. 8263/0 Тубулярно-ворсинчатая аденома
- д. 8220/0 Аденоматозный полип
- е. 8213/0 Зубчатая дисплазия

II. Интраэпителиальная неоплазия (дисплазия), связанная с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника

- а. 8148/2 Железистая интраэпителиальная неоплазия высокой степени
- б. 8148/0 Железистая интраэпителиальная неоплазия низкой степени

III. Рак

- a. 8140/3 Аденокарцинома БДУ¹
- b. 8213/3 Зубчатая аденокарцинома²
- c. 8262/3 Аденомоподобная аденокарцинома³
- d. 8265/3 Микропапиллярная аденокарцинома
- e. 8480/3 Муцинозная (слизистая) аденокарцинома⁴
- f. 8490/3 Рак с диффузным типом роста⁵
- g. 8490/3 Перстневидно-клеточный рак⁶
- h. 8560/3 Железисто-плоскоклеточный рак
- i. 8510/3 Медулярный рак⁷
- j. 8220/3 Недифференцированный рак БДУ⁸
- k. 8033/3 Рак с саркоматоидным компонентом⁹
- l. 8240/3 Нейроэндокринная опухоль БДУ
- m. 8240/3 Нейроэндокринная опухоль G1
- n. 8249/3 Нейроэндокринная опухоль G2
- o. 8249/3 Нейроэндокринная опухоль G3
- p. 8246/3 Нейроэндокринный рак БДУ¹⁰
- q. 8041/3 Мелкоклеточный рак

¹ Аденокарцинома кишечного типа, без дополнительного уточнения (БДУ). По степени дифференцировки (и соответствующей степени злокачественности) опухоли делятся на высокодифференцированные/G1 (96–100% эпителиальных элементов инвазивной опухоли представлено железистыми структурами), умеренно-дифференцированные/G2 (50–95% эпителиальных элементов инвазивной опухоли представлено железистыми структурами), низкодифференцированные/G3 (0–49% эпителиальных элементов инвазивной опухоли представлено железистыми структурами).

² При правосторонней локализации опухоль часто ассоциирована с MSI-H.

³ Нозологическая единица впервые введена комитетом IARC/WHO в МКБ-О в 2019 г.

⁴ Диагноз устанавливается, если >50% объема опухоли представлено внеклеточной слизью, допустимо наличие перстневидно-клеточных элементов (<50% всех клеток инвазивной опухоли). Оценка степени дифференцировки аналогична таковой при типичной аденокарциноме. При правосторонней локализации опухоль часто ассоциирована с MSI-H.

⁵ Опухоль всегда соответствует G3.

⁶ Диагноз устанавливается, если >50% клеток опухоли представлено перстневидно-клеточными элементами. Опухоль всегда соответствует G3. При правосторонней локализации опухоль часто ассоциирована с MSI-H.

⁷ Опухоль всегда соответствует G3. При правосторонней локализации опухоль часто ассоциирована с MSI-H.

⁸ Является диагнозом исключения: устанавливается только по результатам дополнительных исследований (ИГХ, электронной микроскопии). Соответствует G4.

⁹ Нозологическая единица впервые введена комитетом IARC/WHO в МКБ-О в 2019 г. Является диагнозом исключения, соответствует G3–G4.

¹⁰ Диагноз устанавливается только по результатам дополнительных исследований (ИГХ, электронной микроскопии). Всегда соответствует G3.

- г. 8013/3 Крупноклеточный нейроэндокринный рак
- с. 8154/3 Смешанное нейроэндокринно-нечайроэндокринное новообразование¹.

Согласно Классификации ВОЗ (2019 г.) гистологическая грация аенокарциномы/рака (исключая нейроэндокринные новообразования) толстой кишки:

- становится 2-ступенчатой вместо ранее используемой 4-ступенчатой:
 - низкая степень злокачественности (включает карциномы G1–G2)
 - высокая степень злокачественности (включает карциномы G3–G4);
- основана на подсчете доли железистых структур в инвазивной опухоли (с игнорированием мелких кластеров и отдельных клеток инвазивного фронта);
- в случае неоднородного строения опухоли оценка осуществляется по наименее дифференцированному компоненту (с игнорированием мелких кластеров и отдельных клеток инвазивного фронта);
- в целях преемственности рекомендуется временно указывать оба показателя, например аенокарцинома низкой степени злокачественности (G2).

1.6. Стадирование

1.6.1. Стадирование рака ободочной кишки по системе TNM-8 (2017 г.)

Для рака ободочной и ректосигмоидного отдела толстой кишки используется единая классификация.

Символ T имеет следующие грации:

- TX — недостаточно данных для оценки первичной опухоли
- Tis — преинвазивный рак (интраэпителиальная инвазия или инвазия собственной пластинки слизистой оболочки)
- T1 — опухоль распространяется в подслизистый слой стенки кишки
- T2 — опухоль распространяется на мышечный слой без прорастания в стенку кишки
- T3 — опухоль прорастает во все слои стенки кишки с распространением в жировую клетчатку без поражения соседних органов.

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

- T4 — опухоль прорастает в окружающие органы и ткани или серозную оболочку
- T4a — прорастание в висцеральную брюшину
- T4b — прорастание в другие органы и структуры.

¹ Диагноз устанавливается только по результатам дополнительных исследований: смешанное нейроэндокринно-нечайроэндокринное новообразование является диморфным раком, сочетающим компоненты аенокарциномы и нейроэндокринного рака/опухоли (доля любого компонента должна составлять не менее 30 %).

Символ N указывает на наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфоузлах:

NX — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов

N0 — метастазов в регионарных лимфатических узлах нет

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

N1a — метастазы в 1 регионарном лимфатическом узле

N1b — метастазы в 2–3 лимфатических узлах

N1c — метастазы в брыжейке без поражения регионарных лимфатических узлов

N2 — метастазы более чем в 3 регионарных лимфатических узлах

N2a — метастазы в 4–6 лимфатических узлах

N2b — метастазы в 7 и более лимфатических узлах.

Символ M характеризует наличие или отсутствие отдаленных метастазов:

M0 — отдаленных метастазов нет

M1 — отдаленные метастазы есть

M1a — отдаленные метастазы в 1 органе

M1b — отдаленные метастазы более чем в 1 органе

M1c — метастазы по брюшине.

Группировка по стадиям представлена в табл. 1.

Таблица 1. Стадии рака толстой кишки

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
IVc	Любая	Любая	1c

Определение регионарных лимфатических узлов в зависимости от локализации опухоли представлено в табл. 2.

Таблица 2. Регионарные лимфатические узлы в зависимости от локализации первичной опухоли

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

1.6.2. Стадирование по Kikuchi раннего рака ободочной кишки

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

- 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 проводится по результатам гистологического исследования после удаления опухоли.

1.6.3. 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.

Уровни I–III соответствуют T1sm1, а уровень IV может соответствовать T1sm1–T1sm3.

2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения основывается на данных осмотра, результатах инструментальных методов обследования и патоморфологическом заключении.

2.1. Жалобы и анамнез

Необходимо проводить сбор жалоб и анамнеза у пациента с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения. У 3–5% больных раком ободочной кишки развитие заболевания связано с наличием известных наследственных синдромов. Наиболее распространённые — синдром Линча, семейный аденоматоз толстой кишки и MutYH-ассоциированный полипоз. В связи с этим у всех больных колоректальным раком рекомендуется собрать семейный анамнез и проанализировать его на соответствие критериям Amsterdam II, Bethesda и критериев ГНЦК им. А. Н. Рыжих (приложение А).

2.2. Физикальное обследование

Рекомендуется тщательный физикальный осмотр, включающий пальцевое ректальное исследование, а также оценку нутритивного статуса.

2.3. Лабораторная диагностика

Рекомендуется выполнять развернутые клинический и биохимический анализы крови, онкомаркеры РЭА, исследование свёртывающей системы крови, общий анализ мочи.

2.4. Инструментальная диагностика

2.4.1. Тотальная колоноскопия с биопсией — наиболее информативный метод исследования при раке ободочной кишки, позволяющий непосредственно визуализировать опухоль, определить её размеры, локализацию и макроскопический тип, оценить угрозу осложнений (кровотечение, перфорация), а также получить материал для морфологического исследования. Для получения достаточного количества материала требуется выполнить несколько (3–5) биопсий стандартными эндоскопическими щипцами. План лечения не следует составлять до получения данных биопсии. При подслизистом инфильтративном росте опухоли возможен ложноотрицательный результат, что требует повторной глубокой биопсии. Чувствительность и специфичность метода возрастает при использовании современных технологий эндоскопической визуализации (увеличительной эндоскопии, узкоспектральной эндоскопии, хромоэндоскопии, флуоресцентной диагностики). Если тотальная колоноскопия не была выполнена на дооперационном этапе, ее необходимо провести в течение 3–6 мес. после резекции ободочной кишки. При выявлении полипов толстой кишки предпочтительно выполнять их удаление до плановой резекции ободочной кишки. При невозможности санации полипов до резекции кишки должны быть задокументированы рекомендации по их

удалению в течение 6 месяцев после операции. При локализации опухоли в ректосигмоидном отделе толстой кишки и в дистальной трети сигмовидной кишки данные колоноскопии о локализации опухоли часто могут быть ошибочны, рекомендуется дополнительно выполнять ригидную ректоскопию (для исключения расположения опухоли в прямой кишке, что может значимо повлиять на план лечения).

- 2.4.2.** Ирригоскопия или КТ-колонография — при невозможности выполнения тотальной колоноскопии. В 4–5 % случаев встречаются синхронные образования, которые могут быть пропущены при пальпаторной ревизии на операции. Поэтому полное обследование толстой кишки рекомендуется выполнять всем пациентам до хирургического лечения, при технической невозможности — не позднее 3 мес. после хирургического лечения. КТ-колонография имеет большую по сравнению с ирригоскопией чувствительность в выявлении полипов, особенно в проксимальных отделах толстой кишки.
- 2.4.3.** КТ органов брюшной полости с в/в контрастированием является стандартом уточняющей диагностики при раке ободочной кишки в большинстве развитых стран. Выполнение только УЗИ брюшной полости допустимо только при технической невозможности проведения КТ.
- 2.4.4.** КТ органов грудной клетки является стандартом уточняющей диагностики при раке ободочной кишки в большинстве развитых стран для исключения метастазов в легких, лимфоузлах средостения.
- 2.4.5.** ЭКГ.
- 2.4.6.** Уз-колоноскопия при планировании местного иссечения T1sm1 и ворсинчатых опухолей ободочной кишки.
- 2.4.7.** МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием выполняется при планировании резекции печени в случаях, когда КТ не позволяет в полной мере высказаться о распространенности процесса в печени. Для оценки резектабельности метастазов колоректального рака в печени предпочтительна МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием. У пациентов с противопоказаниями к использованию внутривенного контрастирования возможно выполнение МРТ в режиме DWI. МРТ позволяет у 10–20 % пациентов выявить не определяемые по данным УЗИ метастазы и сократить количество эксплоративных операций и операций в объеме R2. Пациентам с противопоказаниями к проведению МРТ рекомендуется выполнение КТ с в/в контрастированием или ПЭТ-КТ. МРТ обладает наиболее высокой чувствительностью по сравнению с другими диагностическими методами, особенно в отношении метастазов размером <1 см. Не допускается планирование резекции метастазов на основании только данных УЗИ печени или КТ без в/в контрастирования. При планировании резекции печени по поводу метастазов колоректального рака предпочтительно на дооперационном этапе выполнять МРТ с гепатоспецифичными контрастными препаратами (гадоксетовой кислотой).

- 2.4.8.** При опухолях ректосигмоидного перехода необходимо выполнение МРТ или КТ с в/в контрастированием малого таза. Выполнение МРТ малого таза предпочтительнее, так как позволяет осуществить более детальную предоперационную оценку местного распространения опухолевого процесса.
- 2.4.9.** Остеосцинтиграфия — при подозрении на метастатическое поражение костей скелета.
- 2.4.10.** Биопсия под контролем УЗИ/КТ — при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения.
- 2.4.11.** ПЭТ-КТ — при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения. Метаанализ рандомизированных исследований по определению необходимости выполнения ПЭТ-КТ для исключения экстрапеченочных метастазов при решении вопроса о необходимости метастазэктомии печени показал, что данный метод обследования меняет тактику лечения лишь у 8% пациентов и не влияет на общую выживаемость.
- 2.4.12.** Лапароскопия при резектабельных стадиях болезни — при подозрении на диссеминацию опухоли по брюшине.
- 2.4.13.** МРТ головного мозга с в/в контрастированием — при подозрении на метастатическое поражение головного мозга.
- 2.4.14.** Подготовка к хирургическому лечению с целью оценки функционального статуса по показаниям включает дополнительное обследование: ЭхоКГ, холтеровское мониторирование сердечной деятельности, исследование ФВД, УЗИГ сосудов шеи и нижних конечностей, консультации кардиолога, эндокринолога, невропатолога и т. п.
- 2.4.15.** При локализации опухоли по данным колоноскопии в ректосигмоидном отделе толстой кишки или дистальной трети сигмовидной кишки рекомендовано выполнение ригидной ректоскопии с целью исключения расположения опухоли в прямой кишке. При колоноскопии точность определения расстояния от анокутанной линии до нижнего полюса опухоли является низкой. При локализации опухоли в пределах 15 см от анокутанной линии по данным ригидной ректоскопии рекомендуется устанавливать диагноз «рак прямой кишки» вне зависимости от данных колоноскопии и использовать клинические рекомендации по лечению рака прямой кишки.

2.5. Иная диагностика

- 2.5.1.** Рекомендуется выполнить анализ биоптата опухоли на наличие соматических мутаций генов семейства RAS (экзонов 2–4 генов KRAS и NRAS), гена BRAF и на MSI/дефицит белков системы репарации неспаренных оснований, если диагностированы отдаленные метастазы, что может повлиять на выбор таргетного агента в лечении метастатического процесса. При отсутствии мутации в генах семейства RAS, BRAF возможно дополнительное определение экспрессии или амплификации гена HER2/-neu.

2.5.2. При планировании ХТ с включением фторпиримидинов возможно рассмотреть определение полиморфизмов гена *DPYD*, ассоциированных с токсичностью данного класса препаратов. Однако редкость гомозиготных вариантов данных полиморфизмов не позволяет назначать данный анализ в рутинной практике всем пациентам. При планировании ХТ с включением иринотекана возможно, рассмотреть определение полиморфизмов гена *UGT1A1*, ассоциированных с токсичностью данного класса препаратов.

2.5.3. Генетическое тестирование рекомендуется в следующих случаях:

- подозрение на синдром Линча. Выполняется тестирование на наличие герминальных мутаций в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* (при отсутствии мутации в них желательно применение расширенной панели с включением генов *PMS1*, *EPCAM* и др.):
 - при соответствии пациента критериям Amsterdam II (см. приложение Г);
 - при соответствии критериям ГНЦК им. А. Н. Рыжих;
 - при наличии у пациента родственника 1-й или 2-й линии с установленным диагнозом синдрома Линча;
 - при развитии у пациентки рака эндометрия в возрасте до 50 лет.
- подозрение на синдром Линча у пациентов, не соответствующих критериям Amsterdam II. При соответствии критериям Bethesda (см. приложение Г) выполняется тестирование опухолей на *MSI*, при выявлении *MSI-H* в отсутствие мутации в гене *BRAF* — тестирование на герминальные мутации в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* (при отсутствии мутации в них желательно применение расширенной панели с включением генов *PMS1*, *EPCAM* и др.);
- подозрение на семейный аденоматоз. Выполняется тестирование на наличие мутации гена *APC*:
 - при наличии у пациента более 100 полипов кишечника;
 - при наличии у пациента родственника 1-й линии с установленным диагнозом семейного аденоматоза толстой кишки (при наличии родственника с выявленной наследственной мутацией гена *APC*);
- подозрение на наличие аттенуированной формы семейного аденоматоза (от 20 до 100 полипов). Проводят тестирование на наличие мутации *APC*. *MutYH*-ассоциированный полипоз — тестирование на мутацию гена *MutYH* — 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 *MutYH*-ассоциированного полипоза и синдрома Блума, все наследственные синдромы, связанные с развитием колоректального рака, носят аутосомно-доминантный характер. При наличии яркого семейного анамнеза злокачественных заболеваний пациентам с исключенным семейным аденоматозным полипозом и синдромом Линча показана консультация генетика для диагностики более редких забо-

леваний: синдромов Пейтца–Егерса, Ли–Фраумени, Блума, Коудена, ювенильного полипоза, олигодонтии и колоректального рака.

2.5.4. Рекомендуется проводить гистологическое исследование хирургически удаленного опухолевого препарата, при этом в морфологическом заключении рекомендуется отразить следующие параметры:

- 1) расстояние до проксимального и дистального краев резекции;
- 2) размеры опухоли;
- 3) гистологический тип опухоли (согласно классификации ВОЗ);
- 4) степень злокачественности опухоли (низкая, высокая);
- 5) pT;
- 6) pN (с указанием общего числа исследованных и пораженных лимфатических узлов);
- 7) в случае выявления в лимфатическом узле при рутинном окрашивании или ИГХ исследовании ≤ 200 изолированных опухолевых клеток считать его метастаз-негативным (N0);
- 8) наличие в периколлярной жировой ткани изолированных опухолевых депозитов без предсуществующих структур лимфатического узла (иначе следует относить к метастазам), сосудистых структур (иначе следует считать сосудистой инвазией) или нервов (иначе следует считать периневральной инвазией);
- 9) наличие поражения проксимального края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован);
- 10) наличие поражения дистального края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован);
- 11) наличие интрамуральной и экстрамуральной сосудистой инвазии (отрицательный результат также должен быть констатирован);
- 12) наличие периневральной инвазии (отрицательный результат также должен быть констатирован);
- 13) гистологическая градация инвазивного фронта опухоли (tumor-budding) по 3-ступенчатой схеме, а также характера роста аденокарциномы/рака (инфильтративный, экспансивный);
- 14) гистологические признаки, значимо ассоциированные с MSI-H (зубчатая, перстневидно-клеточная, муцинозная и медуллярная аденокарцинома, интра- и перитуморальная лимфоидная инфильтрация, правосторонняя локализация опухоли);
- 15) степень регрессии опухоли (TRG1–TRG5) по шкале Mandard (при наличии предшествующего комбинированного лечения);
- 16) поражение апикального лимфатического узла (отрицательный результат также должен быть констатирован).

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Общие принципы

Алгоритмы выбора тактики лечения в различных клинических ситуациях представлены в схемах 1–8.

3.1.1. У всех пациентов с полипами ободочной кишки без признаков малигнизации при технической возможности должно быть выполнено их эндоскопическое удаление. Перед удалением полипов размерами 1 см и более должна быть выполнена биопсия и исключена малигнизация. Биопсия должна браться как с поверхности, так и из зоны ножки полипа. Даже в полипах размерами менее 5 мм у 1,5–7,7% пациентов могут присутствовать фокусы злокачественного роста. Более высока вероятность малигнизации для проксимально расположенных полипов, а также у пациентов с множественными полипами толстой кишки. Единичные дистально расположенные полипы размерами менее 5 мм имеют минимальный риск злокачественной трансформации. Риск озлокащивания пропорционален размеру полипа и составляет 3–15,9% для полипов размерами 5–20 мм и 7–19,3% — для полипов размерами более 20 мм. После полипэктомии всем пациентам должно быть рекомендовано наблюдение. Периодичность наблюдения зависит от числа и размера полипов, наличия установленных наследственных синдромов. При одновременном наличии рака ободочной кишки и полипов ободочной кишки удаление полипов предпочтительно выполнять до резекции ободочной кишки (учитывая вероятность неявки пациента для выполнения полипэктомии после операции). При невозможности санации полипов до резекции кишки должны быть задокументированы рекомендации по их удалению в течение 6 мес. после операции.

3.1.2. При раннем раке ободочной кишки 0–I стадии (Tis–T1sm1N0M0) рекомендуется рассмотреть возможность органосохраняющих и функционально-щадящих способов лечения (эндоскопическая резекция слизистой с диссекцией в подслизистом слое) с высокой эффективностью. При определении тактики лечения следует учитывать факторы прогноза. Предпочтение следует отдавать методике эндоскопической подслизистой диссекции.

Факторы негативного прогноза:

- стадия $\geq$ G3,
- поражение краев резекции,
- лимфатическая, сосудистая или периневральная инвазия,
- IV уровень инвазии (вовлечение подслизистой оболочки толстой кишки), $>$ pT1sm1.

Эндоскопическая резекция слизистой оболочки допускается при инвазивных формах рака ободочной кишки (уровни I–III по классификации Haggitt) при отсутствии факторов негативного прогноза. Выявление по данным биопсии низкой степени дифференцировки опухоли и/или определение при эндоскопическом исследовании уровня IV по классификации Haggitt и/или глубины инвазии $>$ pT1sm1 (при эндоУЗИ) является абсолютным противопоказанием к выполнению эндоскопической резекции слизистой оболочки (требуется удаление сегмента кишки). Наличие инвазивного рака в полипах

на широком основании ($\geq T1sm1$) приравняется к уровню IV по классификации Haggitt и требует резекции соответствующего участка ободочной кишки. Остальные факторы негативного прогноза (поражение краев резекции, лимфатическая, сосудистая, периневральная инвазия) определяются после эндоскопической резекции. При их выявлении осуществляют дополнительную резекцию соответствующего сегмента кишки. Адьювантная терапия не проводится.

- 3.1.3.** При резектабельном локализованном и местнораспространенном раке ободочной кишки I–III стадий (T1–4N0–2M0,) при отсутствии абсолютных противопоказаний рекомендуется на первом этапе проведение хирургического лечения, объём операции определяется локализацией и местным распространением опухоли. У пациентов с асимптомными опухолями cT4 или cN+ при отсутствии высокого уровня MSI возможной альтернативой является проведение на первом этапе 6–8 недель неоадьювантной ХТ на основе оксалиплатина и фторопиримидинов, что позволяет повысить частоту R0 резекций.
- 3.1.4.** При резектабельном локализованном и местнораспространенном раке ободочной кишки II–III стадий (T3–4N0M0, T1–4N1–2M0) адьювантную ХТ рекомендуется проводить при выявлении поражения регионарных лимфатических узлов, прорастании опухоли серозной оболочки (pT4a), врастании в соседние органы (pT4b) и наличии факторов риска.
- 3.1.5.** При нерезектабельном раке ободочной кишки (T4bN0–2M0) рекомендуется получение второго мнения в референсном хирургическом центре до решения вопроса о назначении паллиативной ХТ. Альтернативой является проведение индукционной ХТ на основе оксалиплатина и фторопиримидинов (не более 6–12 недель) с последующим направлением пациентов в крупные хирургические центры для повторной оценки возможности удаления опухоли. При невозможности хирургического лечения в объёме R0–1 операции возможны только при высоком риске развития кишечной непроходимости и ограничиваются формированием обходных анастомозов/колостомы/илеостомы. В дальнейшем пациентам показано проведение системной противоопухолевой терапии.
- 3.1.6.** При генерализованном раке ободочной кишки с резектабельными/потенциально резектабельными синхронными метастазами в печени или лёгких (M1a) рекомендуется при исходной возможности выполнения R0-резекции, а также при переходе метастатического поражения этих органов в резектабельное состояние в процессе химиотерапии проводить хирургические вмешательства в объёме резекции органов с метастазами в объёме R0. Это определяет необходимость обсуждения плана лечения всех больных с изолированным метастатическим поражением печени/лёгких на долечевом этапе совместно с торакальными хирургами/хирургами-гепатологами/хирургами-онкологами, специализирующимися на хирургии печени. Тактика лечения зависит от исходной резектабельности метастатических очагов. Наилучших результатов возможно добиться при достижении края резекции ≥ 1 мм. Операцию в объёме R0 необходимо выполнять, как только метастазы станут резектабельными. Пролонгация ХТ может приводить к повышению частоты токсических поражений печени, а также к «исчезновению» части метастазов, что затрудняет их идентификацию хирургом во время резекции. При симптомной первичной опухоли (угроза

кишечной непроходимости или кровотечения) на 1-м этапе проводится хирургическое удаление первичной опухоли с лимфодиссекцией. Радиочастотная абляция метастазов в печени или стереотаксическое лучевое воздействие может стать как дополнением к резекции печени для достижения радикальности вмешательства, так и самостоятельным методом при невозможности хирургического лечения. Внутриаартериальная ХТ остается экспериментальным методом и не рекомендована к рутинному применению в 1-й линии терапии.

- 3.1.7.** При исходно резектабельных метастатических очагах рекомендуется хирургическое удаление метастазов, при этом, в случае функциональной переносимости предпочтение отдаётся одномоментным хирургическим вмешательствам.
- 3.1.8.** При исходно резектабельных метастатических очагах после успешного проведения резекции в объеме R0 или R1 рекомендуется проведение адъювантной ХТ (6 мес. лечения по схеме FOLFOX, XELOX, применение фторпиримидинов в монорежиме). Альтернативой немедленному хирургическому лечению является проведение периоперационной системной ХТ (FOLFOX, XELOX). Данный вариант стратегии выбирается при высоком риске прогрессирования заболевания (например, высоком риске по классификации Fong или любой другой). После 4–6 циклов выполняется одновременное или последовательное удаление метастазов и первичной опухоли, а после операции продолжается проводимая ранее ХТ до достижения суммарной продолжительности 6 мес. Добавление МКА к ХТ при резектабельных метастазах в печени не показано, так как может ухудшить отдаленные результаты.
- 3.1.9.** При потенциально резектабельных метастатических очагах рекомендуется проведение максимально эффективной ХТ (FOLFOX, XELOX или FOLFIRI, XELIRI, FOLFOXIRI), целью которой является достижение объективного эффекта и перевод нерезектабельных метастазов в резектабельные. Оптимальной опцией для повышения резектабельности является применение «тройной» комбинации FOLFOXIRI. После 4–6 циклов выполняется повторная оценка резектабельности, при отсутствии прогрессирования — одновременное или последовательное удаление метастазов и первичной опухоли. Далее проводится адъювантная ХТ по программе FOLFOX или XELOX до достижения суммарной продолжительности 6 мес. (с учетом предоперационной ХТ). В случае прогрессирования метастатических очагов или невозможности их удаления лечение проводят в соответствии с принципами, которые указаны в пункте, описывающем лечение больных с нерезектабельными метастазами.
- 3.1.10.** При потенциально резектабельных метастатических очагах в случае отсутствия мутаций генов RAS и BRAF рекомендуется добавление к режимам ХТ FOLFIRI, или FOLFOX, или FOLFOXIRI анти-EGFR МКА (цетуксимаба или панитумумаба) независимо от локализации первичной опухоли. При правосторонней локализации опухоли и в отсутствие мутаций генов RAS и BRAF возможной альтернативой анти-EGFR антителам является бевацизумаб.
- 3.1.11.** При потенциально резектабельных метастатических очагах при наличии мутации RAS рекомендовано добавление бевацизумаба к любому из указанных выше режимов ХТ независимо от локализации первичной опухоли.

- 3.1.12.** При потенциально резектабельных метастатических очагах при наличии мутации BRAF рекомендован режим XT FOLFOXIRI с применением МКА (бевацизумаба).
- 3.1.13.** При потенциально резектабельных метастазах с микросателлитной нестабильностью высокого уровня возможно назначение в первой линии комбинации ниволумаба и ипилимумаба или при отсутствии мутаций в генах RAS — пембролизумаба в монорежиме до прогрессирования или перевода опухоли в резектабельное состояние. Оптимальная продолжительность иммунотерапии после выполнения R0-резекции точно не определена, но при удовлетворительной переносимости рекомендуется на протяжении не менее 1 года с учетом предоперационного этапа.
- 3.1.14.** В случае назначения таргетных препаратов после перехода метастазов в резектабельное состояние и выполнения R0-резекции метастатических очагов проводится XT до достижения суммарной продолжительности 6 мес. Анти-EGFR антитела, бевацизумаб и иринотекан следует в послеоперационном периоде отменить. При резекции в объеме R1–R2 возможно продолжение терапии предоперационной комбинацией химиопрепаратов и МКА до достижения суммарной продолжительности 6 мес.
- 3.1.15.** При генерализованном раке ободочной кишки с нерезектабельными синхронными метастазами рекомендуется применение комбинаций химиопрепаратов (FOLFOX, XELOX, FOLFIRI, XELIRI, FOLFOXIRI). Возможно добавление таргетных препаратов цетуксимаба или панитумумаба при отсутствии мутации RAS и BRAF и локализации первичной опухоли в левых отделах толстой кишки (границей которых считают селезеночный изгиб ободочной кишки), бевацизумаба — вне зависимости от статуса RAS и BRAF и локализации первичной опухоли в правом отделе. Анти-EGFR-антитела не должны применяться в комбинации с капецитабином (монотерапия капецитабином, режимы XELOX и XELIRI) или струйными режимами фторпиримидинов (режим Мейо, FLOX, IFL). Цель лечения — максимально длительный контроль заболевания при сохранении удовлетворительного качества жизни; у ряда пациентов возможно добиться перехода нерезектабельных метастазов в резектабельные. В процессе XT каждые 1,5–2 мес. проводится повторная оценка резектабельности. Различные методы эмболизации печеночной артерии, внутриартериальная XT могут применяться у отдельных пациентов с изолированным или преобладающим метастатическим поражением печени при исчерпании возможностей системной терапии. Вопрос об удалении первичной опухоли решается индивидуально с учетом риска развития связанных с ней осложнений. Пациенты, у которых ответ на лечение недостаточен для перехода метастазов в резектабельное состояние, подлежат паллиативному лекарственному лечению.
- 3.1.16.** В случае метакронных резектабельных или потенциально резектабельных метастазов рака ободочной кишки в печени или лёгких рекомендуется выполнять операцию с адъювантной химиотерапией в течение 6 мес. (FOLFOX или XELOX) или периоперационную XT FOLFOX или XELOX (в течение 3 мес. до операции и 3 мес. после нее), если ранее адъювантная XT не проводилась или с момента ее окончания прошло более 12 мес. В остальном лечение проводят в соответствии с принципами, описанными выше.

3.1.17. При функционально не операбельном раке ободочной кишки (на фоне тяжелой сопутствующей патологии) рекомендуется проведение паллиативного противоопухолевого лекарственного лечения либо симптоматической терапии. Возможно стентирование опухоли или формирование разгрузочной кишечной стомы, если риск, связанный с проведением операции, превышает риск, связанный с прогрессированием онкологического заболевания. Решение о наличии противопоказаний к хирургическому лечению может приниматься только на консилиуме с участием хирурга, терапевта, анестезиолога, реаниматолога.

3.1.18. При местном рецидиве рака ободочной кишки рекомендовано рассмотреть возможность повторного хирургического лечения, при невозможности проведения повторного хирургического лечения рекомендована системная ХТ (см. раздел 3.4). В сложных клинических случаях выбор лечебной тактики определяют на мультидисциплинарном консилиуме с участием хирурга-колопроктолога, гепатохирурга, лучевого терапевта и химиотерапевта на основании результатов дооперационного обследования с определением клинической стадии заболевания.

3.1.19. При изолированном поражении метастазами брюшины после достижения ремиссии на фоне системной терапии в течение 4–6 месяцев, рекомендовано рассмотреть возможность удаления метастазов с брюшины.

3.2. Хирургическое лечение

3.2.1. Эндоскопическое лечение раннего рака ободочной кишки рекомендуется выполнять при:

- тубулярно-ворсинчатых аденомах с тяжёлой степенью дисплазии эпителия;
- аденокарциномах с инвазией в пределах слизистого слоя по данным УЗИ/МРТ;
- умеренной или высокой степени дифференцировки аденокарцином.

Противопоказания:

- низкодифференцированная или слизистая аденокарцинома;
- лимфоваскулярная инвазия;
- стадия > pT1sm1;
- поражение краёв резекции.

Возможные варианты:

- эндоскопическая полипэктомия;
- эндоскопическая подслизистая резекция.

Наиболее частые осложнения — болевой синдром, кровотечение, перфорация. Следует учитывать, что при гистологическом исследовании препаратов эндоскопически резецированного раннего рака ободочной кишки будет выявляться часть пациентов, которым потребуется проведение резекции соответствующего участка толстой кишки.

- 3.2.2.** 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).
- 3.2.3.** Не рекомендуется рутинная механическая подготовка кишечника, которая, согласно данным соответствующих исследований, не влияет на частоту осложнений, однако она может выполняться, но на усмотрение оперирующего хирурга.
- 3.2.4.** При технической доступности и наличии хирургической бригады соответствующей квалификации рекомендуется проводить хирургическое лечение рака ободочной кишки с использованием лапароскопического доступа. Лапароскопические резекции ободочной кишки имеют ряд преимуществ: ранняя реабилитация пациентов, снижение частоты развития спаечного процесса и его выраженности, меньшее использование опиоидных анальгетиков, сокращение сроков госпитализации, меньший риск развития послеоперационных грыж. Диссекция должна осуществляться вдоль эмбриональных (фасциальных) слоев со стремлением к обеспечению целостности фасции мезоколона.
- 3.2.5.** При локализации опухоли в слепой, восходящей ободочной кишке, печёночном изгибе ободочной кишки, проксимальной трети поперечной ободочной кишки рекомендуется выполнять правостороннюю гемиколэктомию или расширенную правостороннюю гемиколэктомию с обязательным лигированием у основания *a. ileocolica*, *a. colica dextra*, а также *a. colica media* у основания либо правой ветви *a. colica media*.
- 3.2.6.** При локализации опухоли в средней трети поперечной ободочной кишки решение об объёме хирургического вмешательства необходимо принимать индивидуально с учётом возраста, сопутствующих заболеваний, размеров и распространённости опухоли. Допустима резекция поперечной ободочной кишки, расширенная право- или левосторонняя гемиколэктомия (в зависимости от более точной локализации опухоли), однако предпочтительный объём — субтотальная колэктомия.
- 3.2.7.** При локализации опухоли в дистальной трети поперечной ободочной кишки, селезёночном изгибе ободочной кишки, нисходящей ободочной кишке, проксимальной трети сигмовидной кишки рекомендуется выполнять левостороннюю гемиколэктомию или расширенную левостороннюю гемиколэктомию с лигированием *a. colica sinistra* у места отхождения, а также левой ветви *a. colica media* либо самой *a. colica media* у места отхождения.
- 3.2.8.** При локализации опухоли в средней трети сигмовидной кишки рекомендуется выполнять резекцию сигмовидной кишки или операцию типа Гартмана (при наличии противопоказаний к формированию первичного анастомоза) с лигированием нижней брыжеечной артерии.
- 3.2.9.** При локализации опухоли в дистальной трети сигмовидной кишки рекомендуется выполнять резекцию сигмовидной кишки с чреобрюшной резекцией прямой кишки или операцию типа Гартмана с лигированием нижней брыжеечной артерии у основания либо дистальнее уровня отхождения левой ободочной артерии.

3.2.10. Общие принципы хирургии. При проведении хирургического лечения по поводу рака ободочной кишки рекомендуется соблюдение края резекции ≥ 10 см от опухоли при операциях по поводу рака ободочной кишки, ≥ 5 см — при операциях по поводу рака дистальной трети сигмовидной кишки и ректосигмоидного отдела толстой кишки. Объем оперативного вмешательства не должен различаться при экстренном и плановом хирургическом лечении рака ободочной кишки, поэтому объем оперативного вмешательства по экстренным показаниям определяется индивидуально. Если соблюдение онкологических принципов вмешательства невозможно (вследствие отсутствия технической возможности, квалификации, наличия изменений органов брюшной полости на фоне острой хирургической патологии), а также если из-за тяжести состояния пациента высок риск выполнения расширенной операции, рекомендуется проводить симптоматическую операцию (формирование кишечной стомы или обходного анастомоза) с последующим направлением пациента на плановое хирургическое лечение в специализированную клинику. При локализации опухоли в слепой, восходящей ободочной кишке, печеночном изгибе ободочной кишки, проксимальной трети поперечной ободочной кишки допустимо формирование первичного анастомоза. При проведении экстренного хирургического лечения по поводу рака левых отделов толстой кишки рекомендуется выполнение операций Микулича, типа Гартмана. Допустимо формирование первичного анастомоза после декомпрессии кишки.

3.3. Химиотерапия

3.3.1. Адьювантная химиотерапия

3.3.1.1. Адьювантная ХТ рекомендуется пациентам с pT4N0 или pT1–4N+, а также может рекомендоваться пациентам с pT3N0M0 раком ободочной кишки с факторами негативного прогноза (низкая степень дифференцировки, наличие лимфоваскулярной/периневральной инвазии, R1–2 объема резекции, операция в условиях кишечной непроходимости/перитонита, операция с неадекватным объемом лимфодиссекции — изучено менее 12 лимфоузлов, tumor-budding (BD3), PEA > 2,35 после операции).

3.3.1.2. При pT3N0M0 рака ободочной кишки с единственным фактором негативного прогноза при неизвестном уровне MSI (определение микросателлитных повторов ДНК в биопсийном (операционном) материале методом ПЦР или дефицита белков системы репарации неспаренных оснований методом ИГХ) или микросателлитной стабильности (MSS) рекомендуется проведение адьювантной ХТ фторпиримидинами в монорежиме в течение 6 мес. или по схеме XELOX в течение 3 мес. (табл. 3). При MSI-H в случае pT3N0M0 рекомендуется наблюдение. При отсутствии MSI-H или при сочетании с двумя и более неблагоприятными факторами прогноза рекомендуется адьювантная ХТ по схеме XELOX в течение 3 мес. или по схеме FOLFOX в течение 6 мес.

3.3.1.3. При pT4N0M0 и pT1–3N1M0 рака ободочной кишки вне зависимости от уровня MSI рекомендуется проведение адьювантной ХТ по схеме XELOX в течение 3 мес. или по схеме FOLFOX в течение 6 мес.

3.3.1.4. При T4N1 или pT1–4N2 рекомендуется проведение 6 мес. адъювантной ХТ по схеме XELOX/FOLFOX. По опубликованным данным абсолютные различия 5-летней общей выживаемости между 3 и 6 месяцами адъювантной химиотерапии при III стадии болезни не превышают 1%. Поэтому даже при неблагоприятном прогнозе после проведения 4 курсов терапии режимом XELOX при их неудовлетворительной переносимости возможно обсуждение с пациентом ее прекращения. При развитии в процессе ХТ симптомов полинейропатии II степени рекомендуется отмена оксалиплатина и продолжение монотерапии фторпиримидинами. Оптимальный срок начала адъювантной терапии — в течение 28 дней с момента оперативного лечения в случае отсутствия послеоперационных осложнений. При увеличении данного срока >2 мес. проведение адъювантной ХТ малоэффективно. Если адъювантное лечение не было начато в течение 3–4 месяцев после удаления первичной опухоли, при отсутствии признаков прогрессирования пациент остается под динамическим наблюдением. Комбинация оксалиплатина со струйным введением фторурацила (режим FLOX) обладает схожей эффективностью, но высокой токсичностью (является вариантом выбора при развитии кардиотоксичности при применении капецитабина или 46-часовых инфузий фторурацила) (табл. 4). В адъювантной терапии колоректального рака не должны применяться иринотекан и таргетные препараты, в частности бевацизумаб, цетуксимаб, панитумумаб, афлиберцепт, рамуцирумаб, регорафениб.

Таблица 3. Режимы на основе фторпиримидинов, рекомендуемые в адъювантном лечении колоректального рака

Режим	Схема
Модифицированный режим De Gramont	Лейковорин 400 мг/м ² в/в в течение 2 часов с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м ² и с последующей 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м ² (по 1200 мг/м ² /сут.). Начало очередного курса—на 15 день
Капецитабин	Капецитабин 2000–2500 мг/м ² /сут. внутрь в 1–14-й дни. Начало очередного курса—на 22-й день.

Таблица 4. Режимы с включением оксалиплатина и фторпиримидинов, рекомендуемые в адъювантном лечении колоректального рака

Режим	Схема
Модифицированный FOLFOX 6	Оксалиплатин 85 мг/м ² в виде 2-часовой инфузии в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м ² в/в в течение 2 ч с последующим болюсным введением фторурацила 400 мг/м ² в/в струйно и 46-часовой инфузией фторурацила 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 в 1–14-й дни. Начало очередного курса на 22-й день
FLOX	Оксалиплатин 85 мг/м ² в течение 2 ч (1, 15 и 29-й дни каждого цикла) + кальция фолинат 20 мг/м ² в/в струйно с последующим болюсным введением фторурацила 500 мг/м ² еженедельно в течение 6 недель с последующим 2-недельным перерывом

3.4.1. Паллиативная химиотерапия

- 3.4.1.1.** У пациентов со злокачественными опухолями толстой кишки рекомендуется проведение противоопухолевой лекарственной терапии в соответствии с общими принципами, изложенными в «Практических рекомендациях по общим вопросам проведения противоопухолевой лекарственной терапии» Российского общества клинической онкологии.
- 3.4.1.2.** У пациентов с нерезектабельными метастазами и бессимптомной/малосимптомной первичной опухолью не рекомендуется ее удаление на первом этапе. По результатам проспективного рандомизированного исследования удаление бессимптомной первичной опухоли при нерезектабельных метастазах не улучшает ни выживаемость без прогрессирования, ни общую выживаемость, однако ухудшает переносимость ХТ.
- 3.4.1.3.** Рекомендуется у отдельных пациентов с малосимптомным процессом (ECOG 0–1) при невозможности назначения в терапии 1-й линии иринотекана или оксалиплатина назначать в качестве 1-й линии монотерапию фторпиримидинами (табл. 5). При прогрессировании заболевания рекомендуется рассмотреть возможность добавления к режиму оксалиплатина, а в 3-й линии — иринотекана в редуцированных дозах (табл. 5). При MSI-H возможно назначение в первой линии пембролизумаба в монорежиме или комбинации ипилиумаба с ниволумабом.
- 3.4.1.4.** Большему числу пациентов рекомендуются и другие возможные варианты 1-й линии ХТ — применение двойных комбинаций препаратов (FOLFOX, XELOX или XELIRI, FOLFIRI, FOLFOXIRI) на протяжении не менее 3–4 мес. с последующей возможной поддерживающей терапией фторпиримидинами. Терапия оксалиплатином в монорежиме малоэффективна; он должен применяться в комбинации с фторпиримидинами. При прогрессировании заболевания после ранее достигнутого эффекта необходимо рассмотреть вопрос о повторном применении эффективного ранее режима.
- 3.4.1.5.** У пациентов с клинически значимыми симптомами заболевания (ECOG 1–2) и обширной диссеминацией рекомендуется использование в 1-й линии двойных комбинаций препаратов (FOLFOX, XELOX или XELIRI, FOLFIRI) на протяжении не менее 3–4 мес. с последующей возможной поддерживающей терапией фторпиримидинами. Если после 1-й линии терапии опухолевый процесс прогрессирует, 2-я линия терапии может быть назначена пациентам с удовлетворительным общим статусом (ECOG ≤2). При резистентности к режиму FOLFOX (XELOX) в качестве 2-й линии обычно назначают режим FOLFIRI/XELIRI или монотерапию иринотеканом, при резистентности к иринотекану в 1-й линии в режиме FOLFIRI — FOLFOX/XELOX (см. табл. 5). Если прогрессирование заболевания наблюдается в ходе адъювантной ХТ или после нее, оптимальным вариантом 1-й линии терапии будет режим с применением иринотекана (FOLFIRI/XELIRI), который, по результатам поданализов рандомизированных исследований, дает лучшие результаты в сравнении с режимом FOLFOX или FOLFOXIRI. При прогрессировании на фоне или после терапии 1-й линии по схеме FOLFOXIRI оптимальным режимом 2-й линии является FOLFIRI. При хорошем соматическом статусе возможно рассмотреть и повторное назначение режима FOLFOXIRI.

- 3.4.1.6.** Ослабленным пациентам (состояние по шкале ECOG >2 баллов) рекомендуется малотоксичная монокимиотерапия фторпиримидинами или симптоматическая терапия.
- 3.4.1.7.** В качестве оптимального лечения к вышеперечисленным режимам рекомендуется добавление МКА (бевацизумаба, цетуксимаба или панитумумаба), что увеличивает продолжительность жизни (при доступности соответствующих препаратов). Бевацизумаб в монотерапии малоэффективен. Рекомендуется продолжение терапии бевацизумабом с фторпиримидинами до прогрессирования заболевания. В случае прогрессирования возможно продолжение применения бевацизумаба со сменой режима. На сегодняшний день неизвестны клинические или молекулярные факторы, предсказывающие эффективность бевацизумаба. Наибольшую активность бевацизумаб демонстрирует в 1-й и 2-й линиях терапии; добавление бевацизумаба к режимам на основе оксалиплатина или иринотекана во 2-й линии лечения статистически значимо увеличивает продолжительность жизни. Во 2-й линии терапии возможно назначение других антиангиогенных моноклональных антител — афлиберцепта или рамуцирумаба, которые применяются только в сочетании с режимом FOLFIRI (возможна комбинация с иринотеканом и режимом De Gramont). В отличие от бевацизумаба моноклональные анти-EGFR-антитела (цетуксимаб и панитумумаб) активны как в режиме монотерапии, так и в комбинации с ХТ, но лишь у пациентов с отсутствием мутации RAS и BRAF и при локализации первичной опухоли в левых отделах толстой кишки. Анти-EGFR-антитела не должны применяться с капецитабином, режимами FLOX, IFL, XELOX, XELIRI. Самостоятельная активность цетуксимаба и панитумумаба позволяет рекомендовать их режиме монотерапии в качестве 3–4-й линии. Совместное применение бевацизумаба и анти-EGFR-антител ухудшает результаты лечения и не рекомендуется.
- 3.4.1.8.** При микросателлитной нестабильности высокого уровня в 1-й линии возможно назначение пембролизумаба в монорежиме или комбинации ипилимумаба с ниволумабом. У пациентов с мутацией в генах RAS пембролизумаб в монорежиме показал меньшую эффективность в 1-й линии в сравнении с пациентами без мутаций; при применении схемы ипилимумаба с ниволумабом данных тенденций отмечено не было. С учетом возможного риска раннего прогрессирования при применении монотерапии анти-PD-1-антителами при раке толстой кишки у пациентов с большим объемом опухолевого поражения возможно рассмотреть назначение комбинации режима FOLFOX/XELOX с пембролизумабом.
- 3.4.1.9.** Оптимальной продолжительностью 1-й линии лечения двойными или тройными комбинациями считается терапия в течение не менее 3–4 мес. с последующей поддержкой фторпиримидинами (стратегия «поддерживающей» терапии имеет преимущества перед полным прекращением лечения). В случае применения комбинации ХТ с применением бевацизумаба поддерживающая терапия бевацизумабом и фторпиримидинами должна проводиться до появления признаков прогрессирования болезни или неприемлемой токсичности. При использовании комбинации ХТ с анти-EGFR-антителами также рекомендуется поддерживающая терапия комбинацией инфузий кальция фолината, фторурацила и анти-EGFR-антител или монотерапия антителами до прогрессирования заболевания. В тоже время существуют подходы по переводу больных под динамическое наблюдение или назначение интермиттирующего лечения. Выбор того или иного

подхода определяется после обсуждения с пациентом. Для 2-й и последующих линий ХТ оптимальный подход по продолжительности лечения не изучен и должен также определяться в индивидуальном порядке.

3.4.1.10. На выживаемость пациентов влияет и последовательность назначения таргетной терапии. Так, если в 1-й линии терапии был бевацизумаб, то во 2-й линии оптимально продолжать антиангиогенную терапию даже при отсутствии мутаций в генах RAS и BRAF. Если в 1-й линии был цетуксимаб или панитумумаб, во 2-й линии оптимально назначать схемы с включением бевацизумаба или афлиберцепта или рамуцирумаба. Продолжение введения цетуксимаба или панитумумаба при прогрессировании на данном классе препаратов не улучшает показатели выживаемости пациентов даже при отсутствии мутаций в генах RAS и BRAF.

3.4.1.11. У пациентов с прогрессированием заболевания при применении оксалиплатина, иринотекана и фторпиримидинов, бевацизумаба и анти-EGFR-антител (по показаниям) возможно назначение регорафениба или трифлуридина типирацила (последний на момент написания Рекомендаций еще не был зарегистрирован в РФ). В случае низкого функционального статуса пациента начальная доза регорафениба может быть снижена в 1-м курсе. Исследования показали, что возможно проводить терапию регорафенибом в режиме: 80 мг в сутки р. о. — 1-я неделя, 120 мг в сутки р. о. — 2-я неделя, 160 мг в сутки р. о. — 3-я неделя, затем — 1 неделя перерыва. Эскалация дозы возможна только при удовлетворительной переносимости препарата.

3.4.1.12. Во 2-й и последующих линиях терапии при наличии в опухоли MSI-H возможно назначение монотерапии анти-PD-1-антителами — ниволумабом или пембролизумабом в монорежиме или комбинацией ниволумаба и ипилимумаба. Последний вариант характеризуется большей частотой достижения объективного ответа.

Таблица 5. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии метастатического колоректального рака

Модифицированный режим De Gramont	Кальция фолинат 400 мг/м ² в/в в течение 2 часов с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м ² и с последующей 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м ² (по 1200 мг/м ² /сут.). Начало очередного курса — на 15-й день
Капецитабин	Капецитабин 1600–2500 мг/м ² /сут. внутрь в 1–14-й дни. Начало очередного курса — на 22-й день. Доза может быть снижена до 1250–2000 мг/м ² /сут. внутрь в 1–14-й дни для улучшения переносимости лечения и приверженности терапии
FOLFIRI	Иринотекан 180 мг/м ² в виде 90-минутной инфузии в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м ² в/в в течение 2 ч с последующим болюсным введением фторурацила 400 мг/м ² в/в струйно и 46-часовой инфузией фторурацила 2400 мг/м ² (по 1200 мг/м ² в сутки). Начало очередного курса на 15-й день
FOLFOXIRI ¹	Иринотекан 165 мг/м ² в виде 90-минутной инфузии в 1-й день, оксалиплатин 85 мг/м ² в виде 2-часовой инфузии в 1-й день, кальция фолинат 200 мг/м ² в/в в течение 2 ч с последующей 46-часовой инфузией фторурацила 3200 мг/м ² . Начало очередного курса на 15-й день

Модифицированный FOLFOX 6	Оксалиплатин 85 мг/м ² 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м ² в/в в течение 2 часов с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м ² в/в струйно и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м ² (по 1200 мг/м ² /сут.). 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 в 1-й, 15-й и 29-й дни каждого цикла + кальция фолинат 20 мг/м ² в/в струйно и с последующим болюсом 5-фторурацила 500 мг/м ² еженедельно в течение 6 нед. с последующим 2-недельным перерывом
Иринотекан	250–300 мг/м ² в 1-й день. Начало очередного курса на 22-й день. Или 180 мг/м ² в 1 день. Начало курса на 15 день
XELIRI	Иринотекан 180–200 мг/м ² 90-минутная инфузия в 1-й день, капецитабин 1600–1800 мг/м ² в сутки 1–14 дни. Начало очередного курса – на 22-й день
Бевацизумаб	7,5 мг/кг в виде 90–60–30-минутной инфузии каждые 3 недели или 5 мг/кг каждые 2 недели (в зависимости от применяемого режима химиотерапии может применяться с любым режимом химиотерапии метастатического рака толстой кишки)
Афлиберцепт	4 мг/кг в виде 1-часовой инфузии каждые 2 недели (вместе с режимом FOLFIRI во 2-й линии терапии или иринотеканом или режимом De Gramont)
Цетуксимаб	400 мг/м ² в виде 1-часовой инфузии в 1-й день, далее – по 250 мг/м ² еженедельно (может применяться в монорежиме, в комбинации с иринотеканом, с режимами De Gramont, FOLFOX, FOLFIRI и FOLFOXIRI при метастатическом раке толстой кишки). Возможно назначение цетуксимаба в режиме 500 мг/м ² в/в капельно 1 раз в 2 недели
Панитумумаб	6 мг/кг в виде 1-часовой инфузии каждые 2 недели (может применяться в монорежиме, в комбинации с иринотеканом, с режимами De Gramont, FOLFOX, FOLFIRI и FOLFOXIRI при метастатическом раке толстой кишки)
Рамуцирумаб	8 мг/кг в виде 1-часовой инфузии каждые 2 недели (вместе с режимом FOLFIRI во 2-й линии терапии или иринотеканом или режимом De Gramont))
Регорафениб	160 мг 1 раз в день р. о. в 1–21-й дни, 1 неделя перерыва или 80 мг в сутки р. о. – 1-я неделя, 120 мг в сутки р. о. – 2-я неделя, 160 мг в сутки р. о. – 3-я неделя, затем — 1 неделя перерыва. Эскалация дозы возможна только при удовлетворительной переносимости препарата
Трифлуридин/типипирацил (TAS-102) ²	По 35 мг/м ² × 2 раза в день 1–5 и 8–12 дни внутрь. Начало очередного курса на 29 день +/- бевацизумаб 5 мг/кг в/в капельно 1 день 1 раз в 2 недели
Пембролизумаб	200 мг в/в капельно 30 минут каждые 3 недели или 400 мг в/в каждые 6 недель (только при MSI-H)
Ниволумаб	240 мг или 3 мг/кг в/в капельно 30 минут каждые 2 недели или 480 мг в/в каждые 4 недели (только при MSI-H)
Ниволумаб + ипилимумаб	Ниволумаб 3 мг/кг в/в капельно 30 минут каждые 3 недели и ипилимумаб 1 мг/кг в/в капельно 30 минут 1 раз в 3 недели (4 введения, в дальнейшем продолжается монотерапия ниволумабом в дозе 240 мг или 3 мг/кг в/в капельно 1 раз в 2 недели или 480 мг в/в капельно 1 раз в 4 недели (во второй и последующих линиях) (только при MSI-H) или Ниволумаб 3 мг/кг в/в капельно 30 минут каждые 2 недели и ипилимумаб 1 мг/кг в/в капельно 30 минут 1 раз в 6 недель до прогрессирования или непереносимой токсичности в первой линии (при MSI-H)

Трастузумаб + лапатиниб	Трастузумаб 4 мг/кг в/в в первый день первого цикла, затем 2 мг/кг в/в-еженедельно. Лапатиниб 1000 мг внутрь ежедневно (только при гиперэкспрессии или амплификации HER2)
Трастузумаб + пертузумаб	Трастузумаб 8 мг/кг в/в-нагрузочная доза в первый день первого цикла, затем 6 мг/кг в/в-каждые 21 день. Пертузумаб-840 мг в/в нагрузочная доза в первый день первого цикла, затем 420 мг в/в-каждые 21 день (только при гиперэкспрессии или амплификации HER2)

¹ Режим характеризуется более высокой, чем FOLFIRI, частотой развития диареи.

² На момент написания рекомендаций препарат еще не был зарегистрирован в РФ. Планируется регистрация в 3 квартале 2021 года.

Возможность проведения ХТ в сочетании с таргетной терапией в соответствии с рекомендациями определяется доступностью лекарственных препаратов.

3.4.1.13. При мутации в гене BRAF в качестве 1-й линии при удовлетворительном состоянии пациента и при отсутствии противопоказаний рекомендуется, если необходимо достичь объективного эффекта, назначать режим FOLFOXIRI в комбинации с применением МКА бевацизумаба, во всех остальных случаях возможно назначение режима FOLFOX или XELOX с МКА бевацизумабом. При прогрессировании заболевания в ходе 1-й линии терапии при мутации в гене BRAF возможно назначение режима FOLFIRI с использованием афлиберцепта/бевацизумаба/рамуцирумаба или комбинации анти-EGFR-антител с BRAF +/- MEK-ингибиторами (табл. 6). При сочетании мутации в гене BRAF и MSI-H предпочтение отдается иммунотерапии: комбинации ипилимумаба с ниволумабом или пембролизумабу или ниволумабу в монорежиме.

3.4.2.14. В 3-й и последующих линиях терапии при гиперэкспрессии или амплификации гена HER2 в отсутствие мутаций в генах RAS возможно назначение комбинаций трастузумаба и лапатиниба или трастузумаба и пертузумаба.

3.4.2.15. В 3-й и последующих линиях терапии рекомендовано повторное назначение режимов ХТ (в сочетании или без таргетной терапии), которые были эффективны ранее.

Таблица 6. Режимы применения препаратов во 2-й и последующих линиях терапии колоректального рака с мутацией в гене BRAF

Режим	Схема
FOLFIRI	Иринотекан 180 мг/м ² в виде 90-минутной инфузии в 1-й день Кальция фолинат 400 мг/м ² в/в в течение 2 ч с последующим болюсным введением фторурацила 400 мг/м ² в/в струйно и 46-часовой инфузией фторурацила 2400 мг/м ² (по 1200 мг/м ² в сутки). Начало очередного курса на 15-й день. Возможно добавление бевацизумаба 5 мг/кг, или афлиберцепта 4 мг/кг, или рамуцирумаба 8 мг/кг в/в капельно в 1-й день каждого курса
Иринотекан + BRAF-ингибитор + цетуксимаб	Иринотекан 180 мг/м ² 90-минутная инфузия в 1-й день Цетуксимаб 400 мг/м ² в/в капельно 1-й день, затем по 250 мг/м ² в/в капельно еженедельно с 8-го дня Вемурафениб 960 мг внутрь 2 раза в день ежедневно

Режим	Схема
BRAF-ингибитор + МЕК-ингибитор + панитумумаб	Дабрафениб 150 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно Траметиниб 2 мг 1 раз в день внутрь ежедневно Панитумумаб 6 мг/кг в/в капельно 1 день 1 раз в 2 недели или Цетуксимаб 400 мг/м ² в/в капельно 1 день, затем по 250 мг/м ² в/в капельно еженедельно
BRAF-ингибитор + МЕК-ингибитор	Вемурафениб 960 мг внутрь 2 раза в день ежедневно Кобиметиниб 60 мг в день 3 недели приема 1 неделя перерыв
BRAF-ингибитор + анти-EGFR- антитела	Дабрафениб 150 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно Панитумумаб 6 мг/кг в/в капельно 1 день 1 раз в 2 недели или Цетуксимаб 400 мг/м ² в/в капельно 1 день, затем по 250 мг/м ² в/в капельно еженедельно или Вемурафениб 960 мг внутрь 2 раза в день ежедневно Панитумумаб 6 мг/кг в/в капельно 1 день 1 раз в 2 недели или Цетуксимаб 400 мг/м ² в/в капельно 1 день, затем по 250 мг/м ² в/в капельно еженедельно

Возможность проведения химиотерапии в сочетании с таргетной терапией в соответствии с рекомендациями определяется доступностью лекарственных препаратов

3.5. Симптоматическая терапия

- 3.5.1.** Пациентам с острым кровотечением рекомендуется выполнить срочное эндоскопическое исследование и проводить системную гемостатическую терапию. В зависимости от результатов исследования производят эндоскопическую остановку кровотечения. При невозможности/неэффективности эндоскопического гемостаза проводится экстренное хирургическое вмешательство.
- 3.5.2.** При опухолевом стенозе рекомендуется установка саморасправляющегося стента в зону опухолевого стеноза или оперативное лечение.
- 3.5.3.** При болевом синдроме рекомендуется проведение дистанционной ЛТ, медикаментозной терапии, локорегионарной анестезии в зависимости от причины болевого синдрома.
- 3.5.4.** При лечении асцита рекомендуется рассмотреть возможность применения диуретиков и лапароцентеза. Целью так называемой «наилучшей поддерживающей терапии» является профилактика и облегчение симптомов заболевания и поддержание удовлетворительного 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.

4. НАБЛЮДЕНИЕ

- 4.1.** Задачей наблюдения является раннее выявление прогрессирования заболевания с целью раннего начала ХТ или хирургического лечения резектабельных метастатических очагов.
- 4.2.** Рекомендуется соблюдать следующую периодичность и использовать следующие методы наблюдения после завершения лечения по поводу рака толстой кишки: в первые 1–2 года

физикальный осмотр и сбор жалоб — каждые 3–6 мес., через 3–5 лет с момента операции — 1 раз в 6–12 мес. Через 5 лет и более с момента операции визиты проводятся ежегодно или при появлении жалоб. Объем обследования:

- 1) анамнез и физикальное обследование
- 2) определение уровня онкомаркера РЭА каждые 3 мес. в первые 2 года и далее каждые 6 мес. в последующие 3 года (если РЭА был исходно повышен)
- 3) колоноскопия через 1 и 3 года после резекции первичной опухоли, далее каждые 5 лет для выявления метасинхронной опухоли или удаления обнаруженных полипов толстой кишки. При выявлении полипов колоноскопия выполняется ежегодно. В том случае, когда до начала лечения колоноскопия не была выполнена по причине стенозирующей опухоли, ее производят в течение 3–6 мес. после резекции
- 4) УЗИ органов брюшной полости и малого таза каждые 3–6 мес. в зависимости от риска прогрессирования
- 5) рентгенография органов грудной клетки каждые 12 мес.
- 6) КТ органов грудной и брюшной полости с в/в контрастированием однократно через 12–18 мес. после операции (см. приложение Б).

Приложение А. Критерии для генетического обследования пациентов с подозрением на синдром Линча

Критерии отбора, разработанные ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» для российских пациентов

1. Пациент с колоректальным раком в возрасте до 43 лет.
2. Наряду с колоректальным раком еще 2 и более случаев злокачественных опухолей любой локализации у самого больного или у кровных родственников независимо от возраста.

Критерии Amsterdam I

1. По крайней мере у 3 родственников присутствует гистологически верифицированный колоректальный рак, один из них — родственник 1-й линии.
2. Заболевание прослеживается по крайней мере в 2 поколениях.
3. По крайней мере у 1 из родственников колоректальный рак диагностирован в возрасте до 50 лет.
4. Семейный аденоматозный полипоз исключен.

Критерии Amsterdam II

1. По крайней мере у 3 родственников развился рак, связанный с синдромом Линча (колоректальный рак, рак эндометрия, рак желудка, яичников, мочеточника/почечной лоханки, головного мозга, тонкой кишки, гепатобилиарного тракта и кожи (сальных желез)), один из них — родственник 1-й линии.
2. Заболевание прослеживается по крайней мере в 2 поколениях.
3. По крайней мере у 1 из родственников связанный с синдромом Линча рак диагностирован в возрасте до 50 лет.
4. Семейный аденоматозный полипоз исключен в случаях наличия колоректального рака.
5. Опухоли по возможности должны быть верифицированы.

Критерии Bethesda для тестирования на MSI (микросателлитную нестабильность)

1. Колоректальный рак у пациента младше 50 лет.
2. Наличие синхронного, метакронного колоректального рака для другого рака, который может быть связан с синдромом Линча, вне зависимости от возраста
3. Колоректальный рак с выявленной при гистологическом исследовании MSI-H у пациента в возрасте до 60 лет.
4. Колоректальный рак у одного или более родственника 1-й линии с заболеванием, которое может быть связано с синдромом Линча, по крайней мере 1 из случаев заболевания выявлен в возрасте до 50 лет.
5. Колоректальный рак у 2 или более родственников 1-й или 2-й линии с заболеваниями, которые могут быть связаны с синдромом Линча, вне зависимости от возраста.

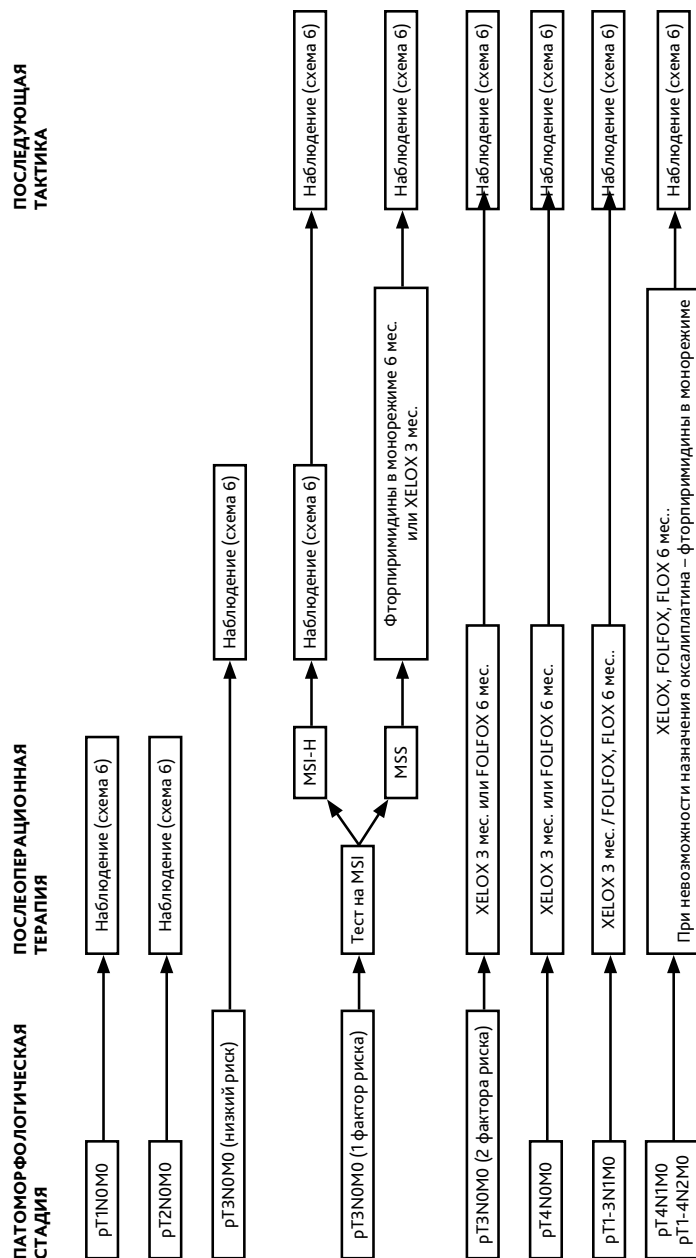
Приложение Б. План контрольных обследований пациента после завершения лечения

	Сроки контрольных обследований пациента после завершения лечения															
	1 год				2 год				3 год				4–5 годы			
	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
Методы исследования																
Консультация врача-онколога (сбор жалоб + физикальный осмотр)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x			x
Онкомаркер РЭА	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x						
УЗИ органов брюшной полости и малого таза		x		x				x		x		x		x		x
Рентгенография органов грудной клетки				x				x				x				x
КТ органов грудной и брюшной полости с в/в контрастированием				x				x				x				
Колоноскопия ¹				x				x				x				

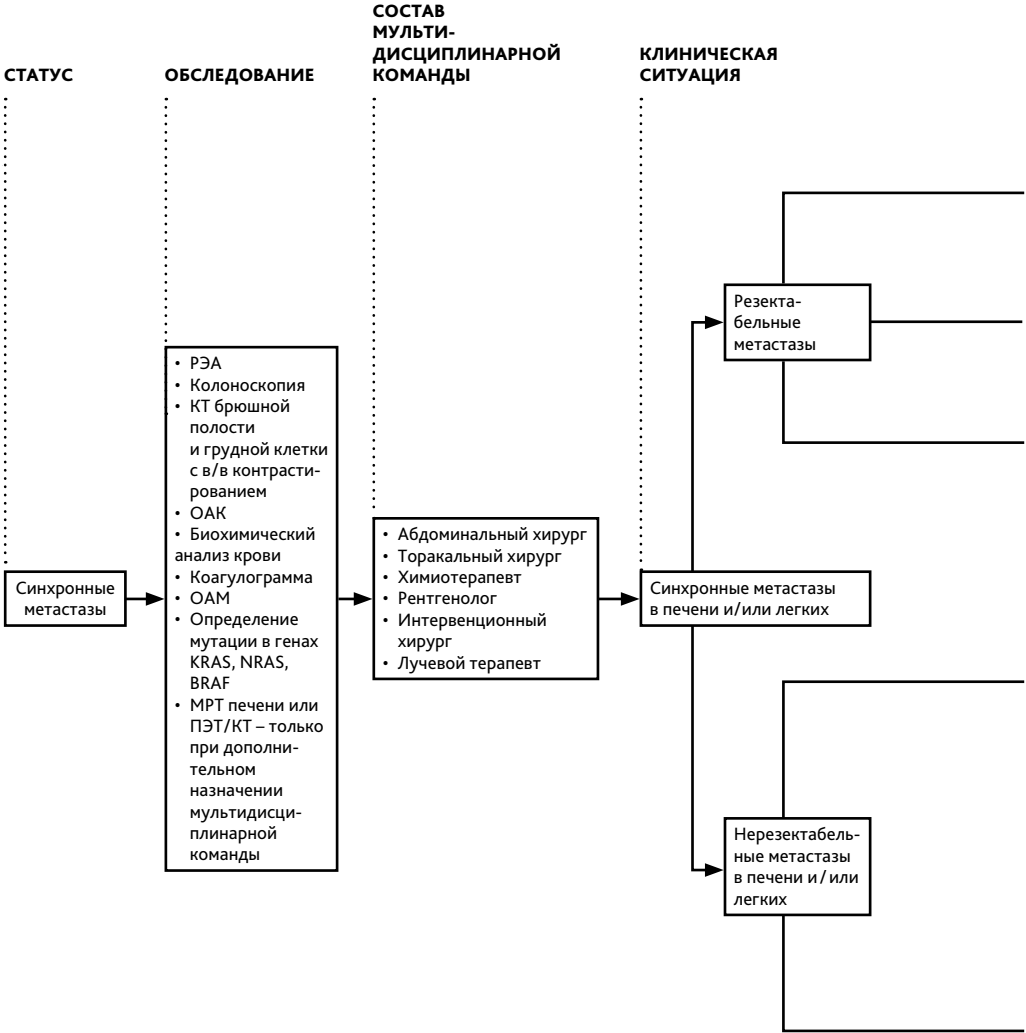
У пациентов с высоким риском рецидива перерыв между обследованиями может быть сокращен.

¹ При выявлении полипов выполняется ежегодно. Если до начала лечения колоноскопия не была выполнена по причине стенозирующей опухоли, ее производят в течение 3–6 мес. после резекции.

Приложение В. Алгоритмы ведения пациентов



Выбор адъювантной химиотерапии при раке ободочной кишки I–III стадии (схема 1).



Тактика лечения при синхронных метастазах
рака ободочной кишки (схема 2).

1 ЭТАП

2 ЭТАП

3 ЭТАП

4 ЭТАП

При отсутствии симптомов со стороны первичной опухоли толстой кишки — на 1 этапе можно провести химиотерапию 2–3 месяца по схеме FOLFOX, XELOX, FLOX, фторпиримидины

Симультанная операция

При непереносимости одномоментной операции на толстой кишке и органе, пораженном метастазами — на 1 этапе можно выполнить удаление первичной опухоли

При отсутствии симптомов со стороны первичной опухоли толстой кишки — на 1 этапе проводится химиотерапия 2 месяца по схеме FOLFOX, XELOX/FOLFIRI/FOLFOXIRI ± бевацизумаб или FOLFOX/FOLFIRI/FOLFOXIRI + цетуксимаб/панитумумаб при диком типе генов KRAS, NRAS, BRAF и потенциально операбельных метастазах (локализация первичной опухоли не имеет значения)

При наличии симптомов со стороны первичной опухоли толстой кишки — на 1 этапе проводится удаление первичной опухоли и назначается химиотерапия по схеме FOLFOX, XELOX/FOLFIRI/FOLFOXIRI ± бевацизумаб или FOLFOX/FOLFIRI/FOLFOXIRI + цетуксимаб/панитумумаб при диком типе генов KRAS, NRAS, BRAF и потенциально операбельных метастазах (локализация первичной опухоли не имеет значения)

Симультанная или последовательная операция на толстой кишке и резекция органов с метастазами или локальная терапия метастазов

Назначение адъювантной химиотерапии (схема 3)

Проведение химиотерапии 2–3 месяца по схеме FOLFOX, XELOX, FLOX, фторпиримидины

Повторная оценка резектабельности на мультидисциплинарном обсуждении каждые 2 месяца лечения

Повторная оценка резектабельности на мультидисциплинарном обсуждении каждые 2 месяца лечения

Назначение адъювантной химиотерапии (схема 3)

Резекция органов с метастазами или локальная терапия метастазов

При достижении резектабельности – симультанное или последовательное удаление метастазов и первичной опухоли

При недостижении резектабельности в течение 18 недель терапии

При достижении резектабельности – симультанное или последовательное удаление метастазов и первичной опухоли

При недостижении резектабельности в течение 18 недель терапии

Назначение адъювантной химиотерапии (схема 3)

Назначение адъювантной химиотерапии (схема 3)

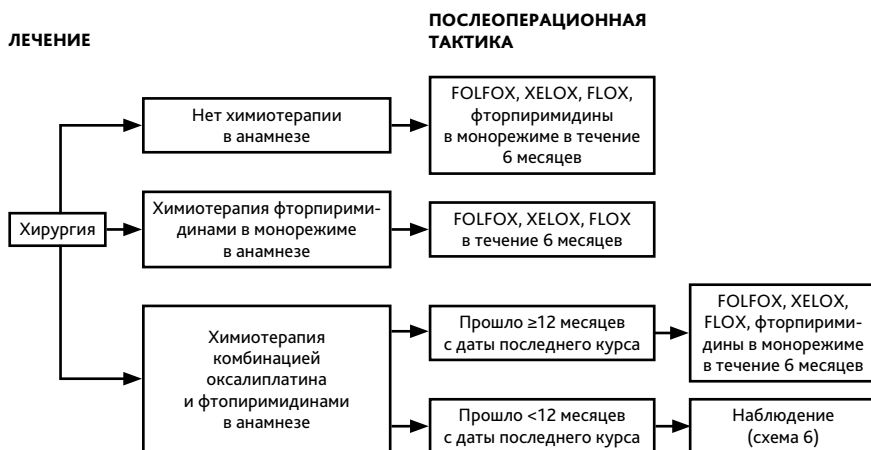
Назначение дальнейшего лечения как при стандартной системной терапии I линии (схема 8)

Назначение адъювантной химиотерапии (схема 3)

Назначение дальнейшего лечения как при стандартной системной терапии I линии (схема 8)



Выбор адъювантной терапии при резектабельных синхронных метастазах (схема 3).



Выбор адъювантной терапии при резектабельных метастазах (схема 4).

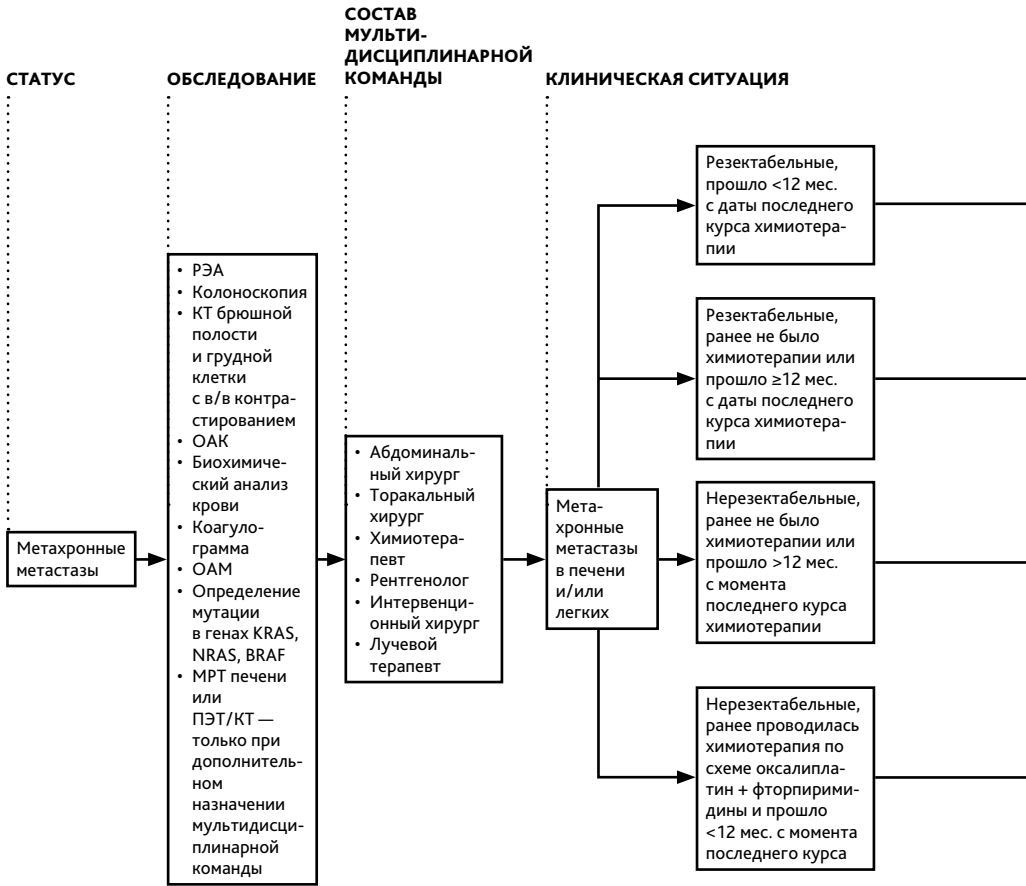


Тактика при подозрительных находках при наблюдения (схема 5).

Схема наблюдения за пациентами (схема 6)

Лечение	План обследования
Стадия I	Колоноскопия
Стадия II–III или после радикальной резекции органов с метастазами	Колоноскопия
	РЭА
	Сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр
	КТ брюшной полости, грудной клетки, малого таза с в/в и пероральным контрастированием
Стадия IV	ПЭТ/КТ не рекомендуется
	Колоноскопия
	РЭА
	Сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр
	УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза
	КТ брюшной полости, грудной клетки, малого таза с в/в и пероральным контрастированием
	ПЭТ/КТ не рекомендуется

	Частота выполнения в 1-й год	Дальнейшее предоставление услуги
	1 раз	При аденомах — повторить через 1 год; при отсутствии аденом — повторить через 3 года; в дальнейшем при отсутствии патологии — 1 раз в 5 лет
	Если перед хирургическим лечением не удалось осмотреть все отделы ободочной кишки, необходимо провести полноценную колоноскопию в течение 3–6 мес. от даты операции	При аденомах — повторить через 1 год; при отсутствии аденом — повторить через 3 года; в дальнейшем при отсутствии патологии — 1 раз в 5 лет
	1 раз	При аденомах — повторить через 1 год; при отсутствии аденом — повторить через 3 года; в дальнейшем, при отсутствии патологии — 1 раз в 5 лет
	Если перед хирургическим лечением не удалось осмотреть все отделы ободочной кишки — провести полноценную колоноскопию в течение 3–6 мес. от даты операции	При аденомах — повторить через 1 год; при отсутствии аденом — повторить через 3 года; в дальнейшем, при отсутствии патологии — 1 раз в 5 лет
	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес. в течение 2-го года, затем — каждые 6 мес. на протяжении 3–5 лет наблюдения
	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес. в течение 2-го года, затем — каждые 6 мес. на протяжении 3–5 лет наблюдения
	1 раз в 6–12 мес.	1 раз в 6 мес. в течение 2-го года, затем — 1 раз в год в течение 3–5 лет
	1 раз	При аденомах — повторить через 1 год; при отсутствии аденом — повторить через 3 года; в дальнейшем, при отсутствии патологии — 1 раз в 5 лет
	Если перед хирургическим лечением не удалось осмотреть все отделы ободочной кишки, необходимо провести полноценную колоноскопию в течение 3–6 мес. от даты операции	При аденомах — повторить через 1 год; при отсутствии аденом — повторить через 3 года; в дальнейшем, при отсутствии патологии — 1 раз в 5 лет
	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес. на втором году, затем — каждые 6 мес. на протяжении 3–5 лет наблюдения
	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес. на втором году, затем — каждые 6 мес. на протяжении 3–5 лет наблюдения
	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес. на втором году, затем — каждые 6 мес. на протяжении 3–5 лет наблюдения
	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес. на втором году, затем — 1 раз в год на протяжении 3–5 лет наблюдения



Тактика лечения при метасинхронных метастазах рака ободочной кишки (схема 7).

1 ЭТАП

Резекция метастазов

Резекция метастазов

Лечение по схеме 2

Проводится химиотерапия 2 месяца по схеме FOLFIRI/иринотекан ± бевацизумаб, афлиберцепт

FOLFIRI/иринотекан+цетуксимаб/панитумумаб при диком типе генов KRAS, NRAS, BRAF и потенциально операбельных метастазах (локализация первичной опухоли не имеет значения), при MSI-H — пембролизумаб или комбинация ипилимумаба с ниволумабом

2 ЭТАП

Назначение адъювантной химиотерапии (схема 4)

Назначение адъювантной химиотерапии (схема 4)

Повторная оценка резектабельности на мультидисциплинарном обсуждении каждые 2 месяца лечения

3 ЭТАП

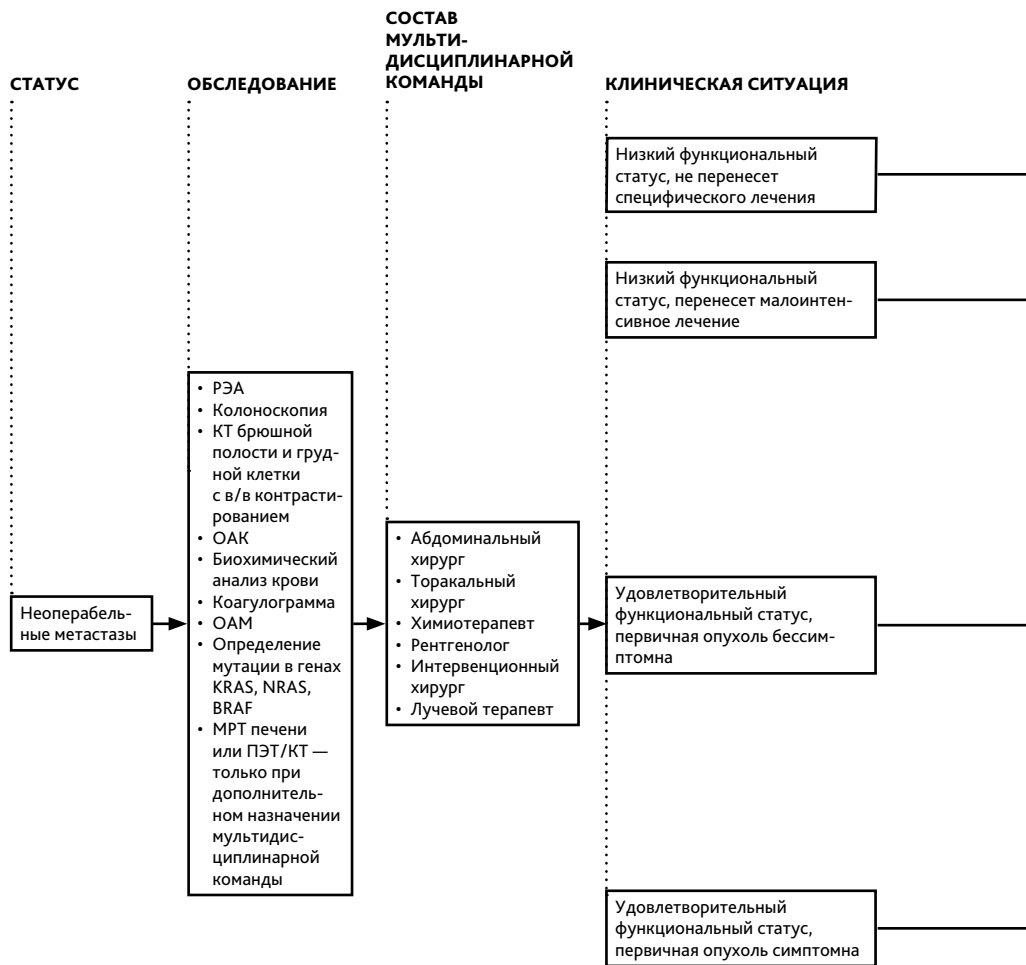
При достижении резектабельности в течение 18 недель терапии

При недостижении резектабельности в течение 18 недель терапии

4 ЭТАП

Назначение адъювантной химиотерапии (схема 3)

Назначение дальнейшего лечения как при стандартной систематической терапии I линии (схема 8)



Тактика лечения при неоперабельных метастазах рака ободочной кишки (схема 8).

1 ЭТАП

Симптоматическая терапия

Капецитабин ± бевацизумаб
Инфузии 5-фторурацила ± бевацизумаб
Цетуксимаб/панитумумаб при диком типе генов KRAS, NRAS, BRAF и локализации первичной опухоли в левых отделах ободочной кишки

При мутантном RAS/BRAF или правосторонней локализации первичной опухоли — FOLFOX, XELOX/FOLFIRI/XELIRI/ FOLFOXIRI ± бевацизумаб
При диком типе генов KRAS, NRAS, BRAF и локализации первичной опухоли в левой половине ободочной кишки — FOLFOX/ FOLFIRI/ FOLFOXIRI ± цетуксимаб/ панитумумаб (предпочтительно) или FOLFOX, XELOX/ FOLFIRI/ XELIRI/ FOLFOXIRI ± бевацизумаб
при MSI-H — пембролизумаб или комбинация ипилиумаба с ниволумабом

При осложненном течении первичной опухоли — установка стента в просвет кишки при угрозе непроходимости или удаление первичной опухоли

2 ЭТАП

При улучшении функционального статуса рассмотреть возможность эскалации доз или перехода к стандартным режимам терапии

Оценка эффекта — каждые 2 месяца терапии, при выраженном эффекте и возникновении резектабельных метастазов — обсудить на мультидисциплинарном консилиуме возможности удаления метастазов

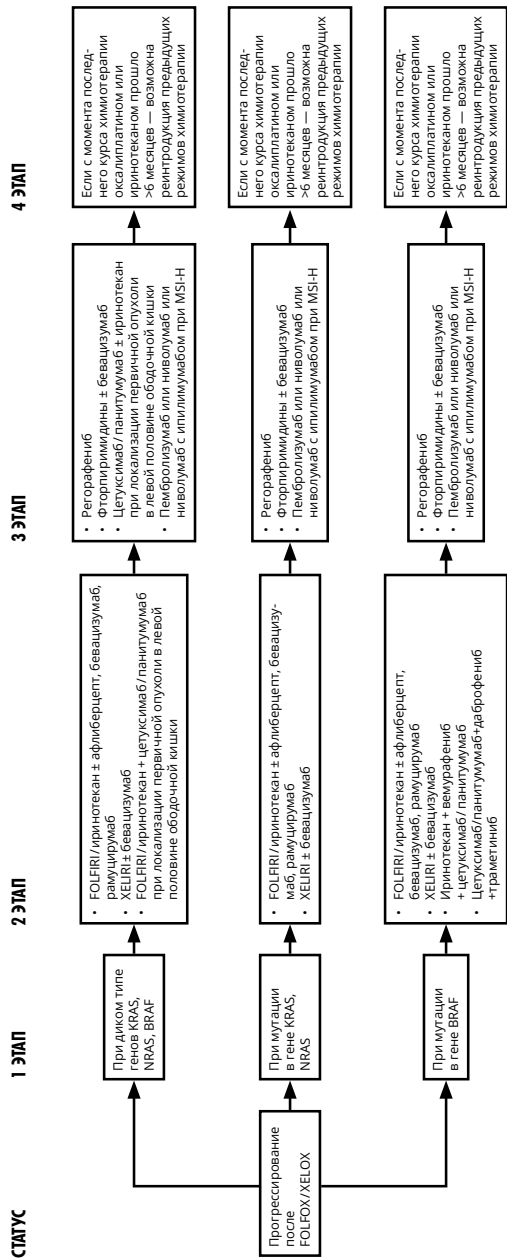
См. выше

3 ЭТАП

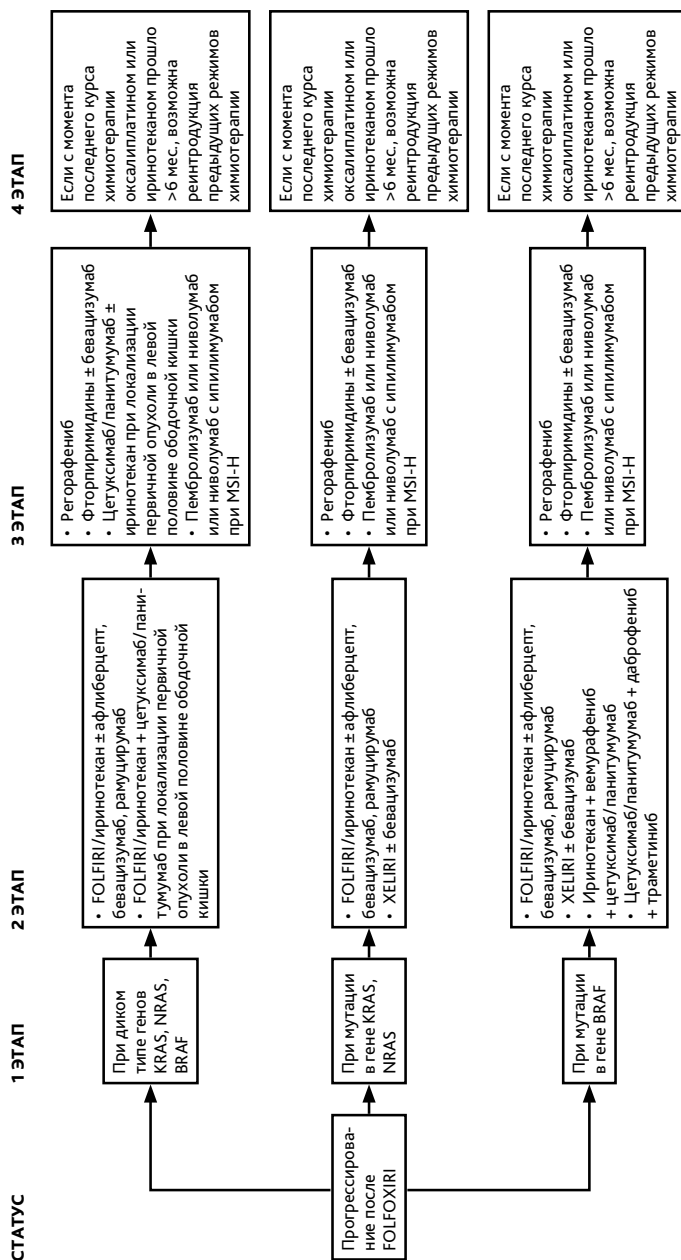
При отсутствии прогрессирования после 18 недель терапии — поддерживающая терапия фторпиримидинами в монорежиме ± бевацизумаб (при назначении в I линии) или цетуксимаб/панитумумаб в монорежиме или в сочетании с mDe Gramont (при назначении в I линии)

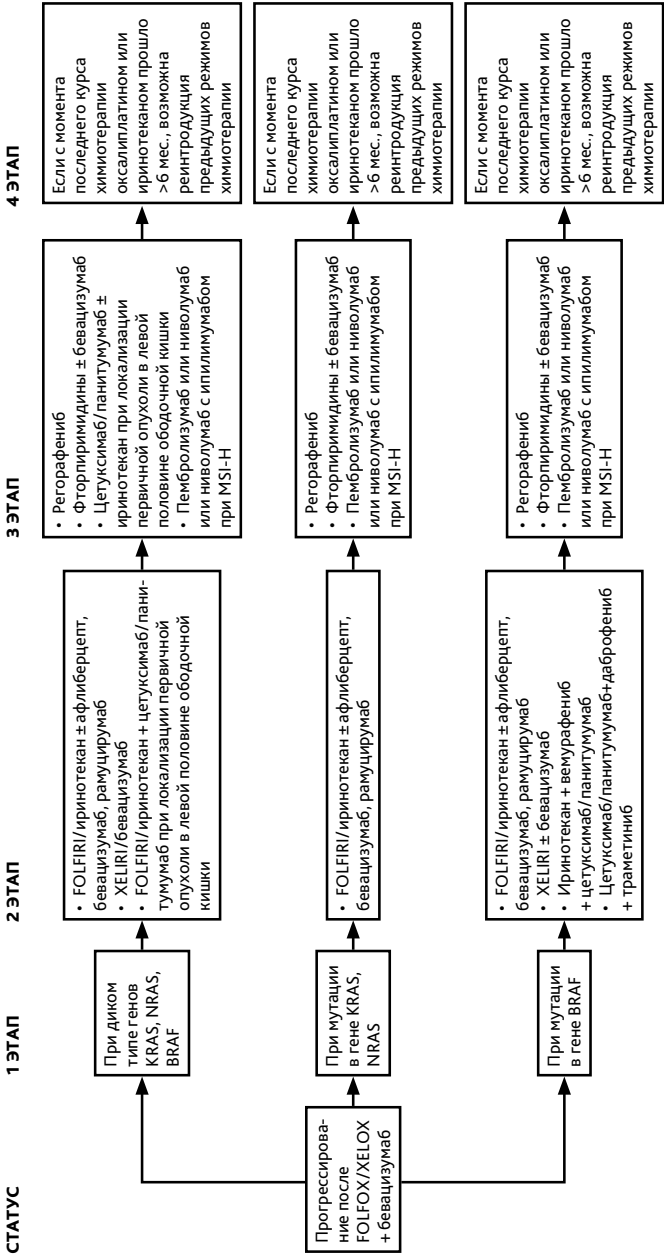
4 ЭТАП

При прогрессировании — выбор II линии (схема 9)

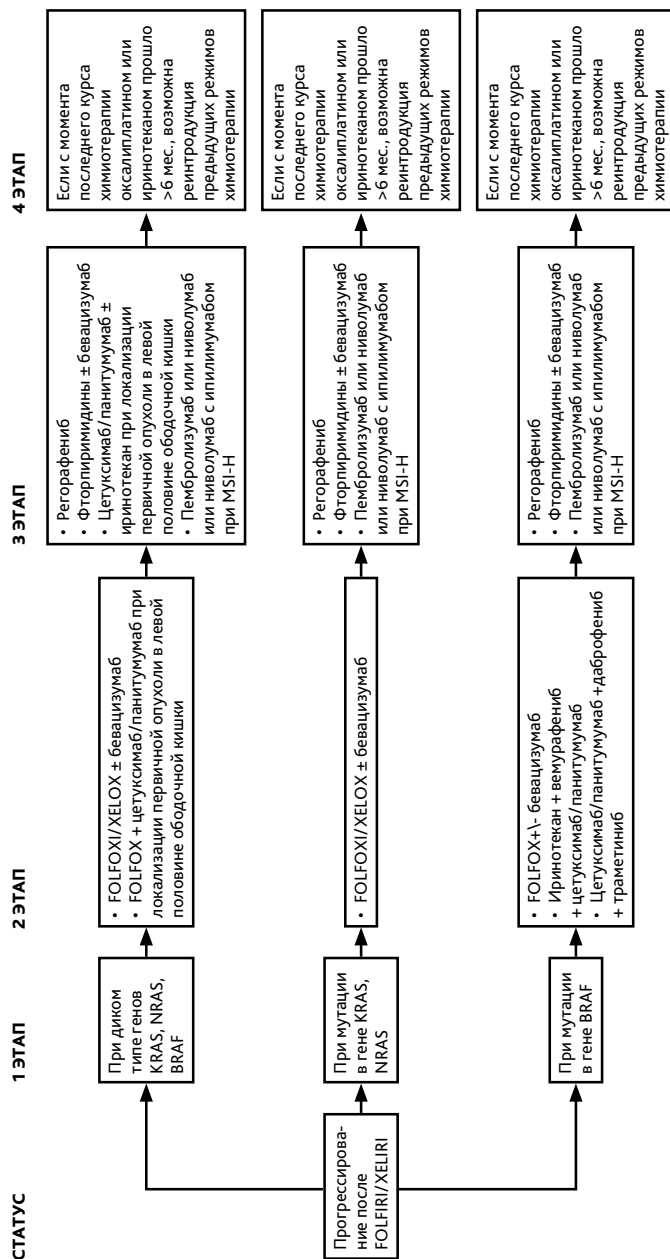


Выбор II и последующих линий терапии при неоперабельных метастазах рака ободочной кишки (схема 9).

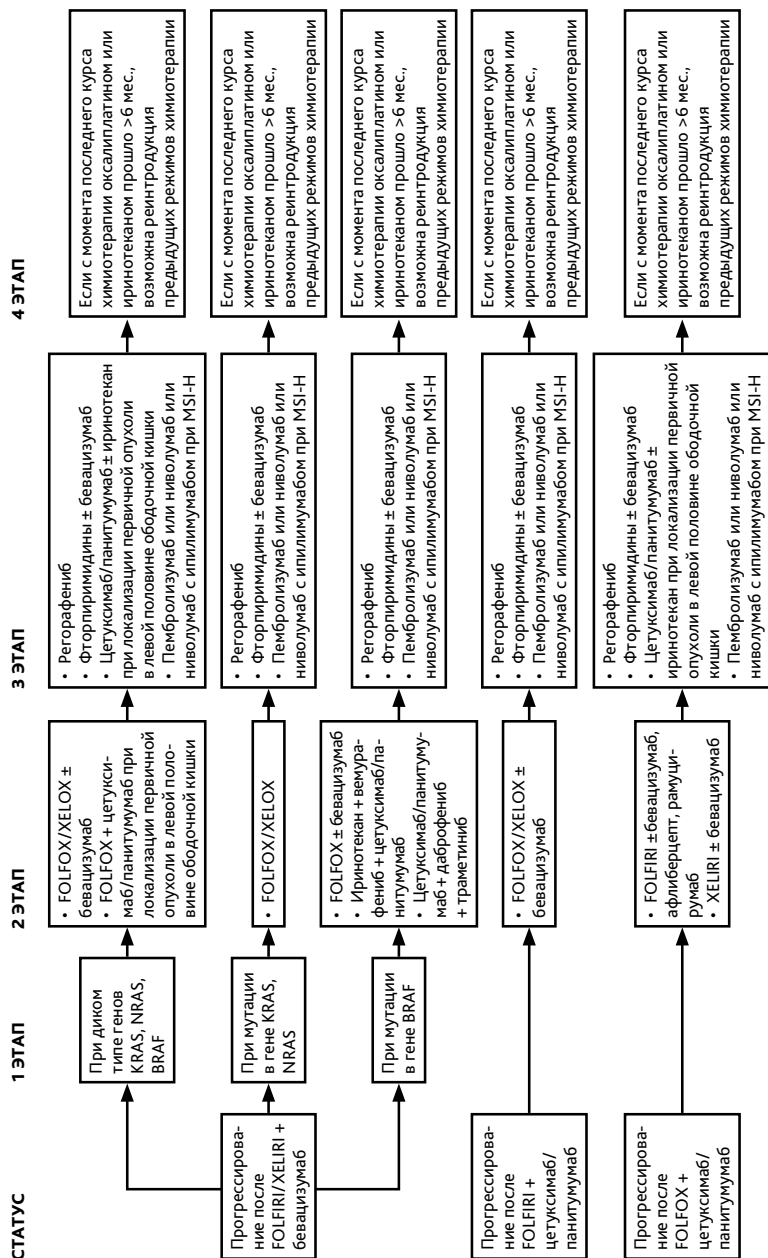




Выбор II и последующих линий терапии при неоперабельных метастазах рака ободочной кишки (схема 9, продолжение).



Выбор II и последующих линий терапии при неоперабельных метастазах рака ободочной кишки (схема 9, продолжение).



Выбор II и последующих линий терапии при неоперабельных метастазах рака ободочной кишки (схема 9, продолжение).