

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И НАБЛЮДЕНИЮ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ

1. ПЕРВИЧНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Диагноз ставится на основании гистологического исследования, материал для которого получен при ректоскопии, операционной биопсии или биопсии метастатического очага. Опухоли, локализующиеся на расстоянии 15 см и менее от ануса (при измерении при помощи ригидного ректоскопа), классифицируются как ректальные, а расположенные проксимальнее – как опухоли ободочной кишки. Предоперационное обследование включает сбор анамнеза и физикальный осмотр, клинический анализ крови, биохимический анализ крови с исследованием показателей функции печени, почек, раковоэмбрионального антигена (РЭА), ректоскопию, УЗИ (оптимально КТ) органов брюшной полости, рентгенографию (оптимально КТ) органов грудной клетки. Рутинное использование позитронно-эмиссионной томографии не рекомендуется. С целью оценки глубины инвазии и вовлечения регионарных лимфоузлов, что необходимо для планирования предоперационной терапии, выполняются трансректальное УЗИ или МРТ органов малого таза. Информативность обеих методик схожа, хотя МРТ имеет некоторое преимущество при местнораспространенных опухолях, позволяя оценивать вовлечение в опухолевый процесс мезоректальной фасции (так называемое, circumferencial resection margin – CRM). Послеоперационное стадирование производится на основании TNM классификации (7 изд. 2010). Проводится морфологическое исследование тканей с проксимального и дистального краев резекции, латерального края резекции, а также регионарных лимфатических узлов (рекомендуется исследование, по крайней мере, 12 лимфатических узлов). Важным прогностическим фактором является вовлечение опухолью мезоректальной фасции, которая считается пораженной (CRM+) при локализации опухоли на расстоянии ≤ 1 мм от нее.

2. ЛЕЧЕНИЕ РАННИХ СТАДИЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ – I СТАДИИ (cT1-2N0), II СТАДИИ (НЕКОТОРЫХ ПРОКСИМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ cT3A, N0)

Используется только хирургическое лечение. При некоторых опухолях cT1N0 (размеры опухоли до 3 см, занимает не более 30% окружности кишки, подвижная, умеренно-или высокодифференцированная аденокарцинома) возможно выполнение трансанальной резекции. В остальных случаях обычно выполняется операция с тотальной мезоректумэктомией (TME). Адьювантная терапия не проводится.

3. ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫХ СТАДИЙ ЗАБОЛЕВАНИЙ (II-III СТАДИИ – cT3-T3B-4, cT1-4N+)

Обязательным компонентом лечения является предоперационная крупнофракционная лучевая (5x5Гр) или химиолучевая терапия. Проведение предоперационной (химио-) лучевой терапии достоверно снижает число местных рецидивов, не влияя на общую выживаемость. При проведении лучевой терапии 5x5Гр хирургическое вмешательство проводится в течение 3 дней после ее завершения. При подозрении на вовлечение CRM по данным предоперационного обследования или низко расположенных опухолях, когда в случае объективного ответа может быть выполнена сфинктерсохраняющая операция, показано проведение химиолучевой терапии (до 50,4Гр по 1,8Гр за фракцию на фоне терапии фторпиримидинами (таблица 1)). Хирургическое вмешательство проводится через 6-8 недель после завершения химиолучевой терапии. Добавление в режимы химиолучевой терапии оксалиплатина, иринотекана и моноклональных антител не улучшает результаты.

При местно-распространенных неоперабельных опухолях (cT4N0-2) на первом этапе обязательно проводится одновременная химиолучевая терапия (до 50,4 Гр по 1,8 Гр за фракцию на фоне терапии фторпиримидинами. Хирургическое вмешательство проводится через 6-8 недель после завершения химиолучевой терапии в случае объективного ответа.

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

Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни	Количество циклов
Лейковорин	20 мг/м ²	в/в струйно	1-4	На 1-й и 5-й неделях лучевой терапии	2
5-фторурацил	400 мг/м ²				
5-фторурацил	225 мг/м ²	непрерывная инфузия в/в	5 (в дни лучевой терапии) или 7 дней в неделю в за- висимости от переносимости	на протяжении всей лучевой терапии	на протяжении всей лучевой терапии
Капецитабин	1650 мг/м ²	внутрь			

В сравнении с послеоперационной химиолучевой терапией эффективность предоперационной химиолучевой терапии выше, а токсичность меньше, поэтому последняя является предпочтительной. Тем не менее, в случае, если лучевая терапия не была проведена до операции, а у пациента обнаружена опухоль pT3-4 N0-2 или pT1-4 N1-2, то показано проведение послеоперационной химиолучевой терапии (до 50,4 Гр по 1,8 Гр за фракцию на фоне терапии фторпиримидинами (табл.1)) с последующей адъювантной химиотерапией. Суммарная продолжительность лечения составляет 6 месяцев. Лишь при некоторых высокорасположенных опухолях pT3N0 после радикально выполненного вмешательства и без отрицательных прогностических факторов возможен отказ от проведения лучевой терапии и адъювантной химиотерапии.

Адъювантная химиотерапия назначается пациентам с pT3-4N0 или pT1-4N+. Даже, если в результате проведенного предоперационного химиолучевого лечения имеет место уменьшение стадии вследствие объективного эффекта, то, тем не менее, необходимо проводить адъювантную химиотерапию, исходя из данных предоперационного стадирования. Общая продолжительность адъювантной химиотерапии, включая пред- или послеоперационную химиолучевую терапию, должна составлять 6 месяцев.

Минимальный объем адъювантной химиотерапии включает в себя назначение фторпиримидинов, которые можно применять в различных вариантах: струйном (режим клиники Mayo, RoswellPark), инфузионном (режимы DeGramont, AIO) или пероральном (капецитабин) (таблица 2). Струйные режимы 5-фторурацила обладают большей токсичностью, но не меньшей эффективностью, чем инфузионные.

Оптимальный объем адъювантной химиотерапии включает в себя комбинацию оксалиплатина с фторпиримидинами (таблица 3). Наиболее оптимальными являются режимы FOLFOX или XELOX. У пациентов старше 75 лет не показано преимущество двойных комбинаций с оксалиплатином по сравнению с монотерапией фторпиримидинами. В адъювантной терапии рака прямой кишки не должны применяться иринокан, бевацизумаб и цетуксимаб, так как их включение в режимы химиотерапии не приводит к улучшению показателей выживаемости.

Таблица 2. Режимы терапии фторпиримидинами, применяемые в лечении рака прямой кишки

Схема химиотерапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни	Количество циклов
Клиники Mayo	Лейковорин	20 мг/м ²	в/в струйно	1-5	28	6
	5-фторурацил	425 мг/м ²				
Roswell park	Лейковорин	500 мг/м ²	в/в 2 часа	еженедельно	56	6 месяцев
	5-фторурацил	500 мг/м ²	в/в болюс			
AIO	Лейковорин	500 мг/м ²	в/в 2 часа	еженедельно	7	24
	5-фторурацил	2600 мг/м ²	в/в 24 часа			
Упрощенный LV5FU2	Лейковорин	400 мг/м ²	в/в 2 часа	1	14	12
	5-фторурацил	400 мг/м ²	в/в болюс			
	5-фторурацил	2400-3000 мг/м ²	в/в 46 часов			
DeGramount	Лейковорин	200 мг/м ²	в/в 2 часа	1,2	14	12
	5-фторурацил	400 мг/м ²	в/в болюс			
	5-фторурацил	600 мг/м ²	в/в 22 часа			
	Капецитабин	2500 мг/м ²	внутри	1-14	21	8

Таблица 3. Режимы терапии оксалиплатином и фторпиримидинами, применяемые в лечении рака прямой кишки

Схема химиотерапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни	Количество циклов
Упрощенный FOLFOX6	Оксалиплатин	85 мг/м ²	в/в 2 часа	1	14	12
	Лейковорин	400 мг/м ²	в/в 2 часа			
	5-фторурацил	400 мг/м ²	в/в болюс			
	5-фторурацил	2400 мг/м ²	в/в 46 часов			
XELOX	Оксалиплатин	130 мг/м ²	в/в 2 часа	1	21	8
	Капецитабин	2000 мг/м ²	внутри	1-14		
FOLFOX4	Оксалиплатин	85 мг/м ²	в/в 2 часа	1	14	12
	Лейковорин	200 мг/м ²	в/в 2 часа	1,2		
	5-фторурацил	400 мг/м ²	в/в болюс			
	5-фторурацил	600 мг/м ²	в/в 22 часа			

4. ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВА РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

Пациенты с рецидивом (если лучевая терапия не проводилась при лечении первичной опухоли) должны получать предоперационную лучевую терапию в сочетании с химиотерапией. Даже если у пациента ранее проводилась лучевая терапия, необходимо рассмотреть вопрос о возможности дополнительного облучения. Хирургическая операция выполняется через 6-8 недель после химиолучевой терапии. В случае невозможности проведения лучевой терапии и выполнения хирургического вмешательства, проводится паллиативная химиотерапия.

5. ЛЕЧЕНИЕ ДИССЕМИНИРОВАННЫХ СТАДИЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ (M1)

На первом этапе обычно выполняется паллиативная резекция первичной опухоли. Однако при малосимптомных опухолях возможно отложить хирургическое вмешательство до появления симптомов.

5.1 ИЗОЛИРОВАННОЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ ИЛИ ЛЕГКИХ

Тактика лечения пациентов зависит от клинической стадии TN.

5.1.1 cT1-2N0 – показано проведение системной химиотерапии двойными комбинациями с включением фторпиримидинов и оксалиплатина (FOLFOX или XELOX) или фторпиримидинов и иринотекана (FOLFIRI). После 4-6 циклов выполняется одновременная или последовательная резекция метастазов и первичной опухоли. Альтернативой может являться проведение хирургического этапа лечения (резекция метастазов и первичной опухоли). В дальнейшем, при pT1-2N0 проводится адьювантная химиотерапия, а при pT3-4/N1-2 – химиолучевая терапия.

5.1.2 cT1-3N1-2 – при высокорасположенных опухолях на первом этапе показано проведение: а) химиотерапии на фоне предоперационной лучевой терапии в самостоятельном варианте (5 × 5 Гр) с последующей химиотерапией на протяжении ~3 месяцев, либо б) химиолучевой терапии (СОД 50,4Гр на фоне монотерапии фторпиримидинами или в комбинации с оксалиплатином с целью лучшего контроля отдаленных метастазов). После завершения предоперационной терапии одновременно или последовательно с удалением первичной опухоли проводится хирургическое удаление метастазов. В дальнейшем проводится адьювантная химиотерапия (4-6 циклов).

5.1.3 cT4 – показано проведение химиолучевой терапии (СОД 50,4Гр на фоне монотерапии фторпиримидинами или в комбинации с оксалиплатином с целью лучшего контроля отдаленных метастазов). В случае осложненного течения со стороны первичной опухоли (кровотечения, непроходимости) перед химиолучевой терапией необходимо рассмотреть вопрос о возможности применения малотравматичных методик (стендирования, формирования колостомы) как альтернативы паллиативной резекции прямой кишки.

Полные циторедуктивные операции при резектабельных метастазах в печень и легкие позволяют излечить до половины пациентов.

5.2. ПРИ НАЛИЧИИ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНЫХ МЕТАСТАЗОВ

показано проведение максимально эффективной химиотерапии, задачами которой являются как достижение объективного эффекта и перевод нерезектабельных метастазов в резектабельные, так и устранение жизнеугрожающих симптомов со стороны первичной опухоли. Показано применение двойных комбинаций (FOLFOX, XELOX или FOLFIRI). В случае отсутствия мутации гена K-RAS возможно добавление к режимам химиотерапии

FOLFIRI или FOLFOX (но не XELOX) анти-EGFR моноклональных антител (цетуксимаб или панитумумаб), что позволяет увеличить частоту выполнения R0-резекций печени. Другой возможной опцией повышения резектабельности является применение «тройной» комбинации FOLFOXIRI, однако более высокая токсичность режима требует осторожности при его назначении. Роль бевацизумаба в предоперационной химиотерапии менее определена: его добавление к режимам FOLFOX или XELOX не повышает частоту объективного ответа, хотя и отмечается тенденция к повышению R0-резекций. Однако во избежание роста послеоперационных осложнений бевацизумаб необходимо отменить не менее чем за 6 недель до хирургического лечения. Хирургическое вмешательство необходимо выполнять, как только метастазы станут резектабельными. Пролонгация химиотерапии может приводить к повышению частоты токсических поражений печени.

5.3. ПАЛЛИАТИВНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

Задачей паллиативной химиотерапии при метастатическом раке прямой кишки является увеличение продолжительности жизни, устранение болезненных симптомов и улучшение качества жизни. До сих пор четко не ясна оптимальная продолжительность первой линии терапии. Возможными вариантами являются непрерывная терапия до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности, либо ее проведение на протяжении до полугода с последующим наблюдением.

Минимальный объем паллиативной химиотерапии

В качестве первой линии терапии у больных с малосимптомным процессом (при удовлетворительном общем состоянии – ECOG 0-1) возможно назначение монотерапии фторпиримидинами (таблица 2). При прогрессировании заболевания к режиму возможно добавление оксалиплатина, а в качестве третьей линии – иринотекан ± фторпиримидины (таблица 4). Другим возможным вариантом лечения является проведение первой линии химиотерапии двойной комбинацией (FOLFOX, XELOX или FOLFIRI) с последующей возможной поддерживающей терапией фторпиримидинами в случае появления токсичности оксалиплатина (полинейропатия 2-3 ст.) или иринотекана (астения, диарея). Оксалиплатин в монотерапии малоэффективен и должен применяться в комбинации с фторпиримидинами.

У пациентов с клинически значимыми симптомами заболевания с обширной диссеминацией необходимо проведение в первой линии двойных комбинаций (при удовлетворительном общем состоянии). В случае прогрессирования опухолевого процесса после первой линии терапии, вторая линия может быть назначена больным с удовлетворительным общим состоянием. При рефрактерности к режиму FOLFOX (XELOX)

в качестве второй линии обычно назначается режим FOLFIRI или монотерапия иринотеканом, при рефрактерности к режиму FOLFIRI–FOLFOX (XELOX).

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

Пациентам в тяжелом состоянии, со статусом по шкале ECOG > 2, рекомендуется малотоксичная монокимиотерапия фторпиримидинами или симптоматическая терапия.

Оптимальный объем паллиативной химиотерапии

Кроме вышеперечисленных режимов химиотерапии возможно добавление к ним моноклональных антител, блокирующих эндотелиальный фактор роста (бевацизумаба) или рецептор эпидермального фактора роста (цетуксимаба или панитумумаба). Добавление бевацизумаба как к фторпиримидинам, так и к двойным комбинациям приводит

к достоверному удлинению времени до прогрессирования. В монотерапии препарат малоэффективен. В то же время данные, свидетельствующие об увеличении продолжительности жизни при его назначении, остаются спорными. Рекомендуется продолжение терапии бевацизумабом до прогрессирования заболевания.

В отличие от бевацизумаба анти-EGFR моноклональные антитела активны как в монотерапии, так и в комбинации с химиотерапией, но лишь у пациентов с отсутствием мутации гена K-RAS. Добавление цетуксимаба или панитумумаба к режимам химиотерапии на основе иринотекана или комбинации FOLFOX увеличивает частоту объективных ответов, время до прогрессирования и продолжительность жизни. В тоже время их совместное применение с комбинациями оксалиплатина и капецитабина (XELOX) или оксалиплатина со струйными режимами 5-фторурацила не приводит к улучшению как непосредственных, так и отдаленных результатов. Самостоятельная активность цетуксимаба и панитумумаба позволяет рекомендовать их монотерапию для пациентов в качестве третьей–четвертой линии терапии.

Таблица 4. Режимы терапии иринотеканом и моноклональными антителами, применяемые в лечении колоректального рака

Схема химиотерапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни
FOLFIRI	Иринотекан	180 мг/м ²	в/в 90 мин.	I	14
	Лейковорин	400 мг/м ²	в/в 2 часа		
	5-фторурацил	400 мг/м ²	в/в болюс		
	5-фторурацил	2400 мг/м ²	в/в 46 часов		
XELIRI ^x	Иринотекан	200-250 мг/м ²	в/в 90 мин.	I	21
	Капецитабин	1800-2000 мг/м ²	внутри	I-14	
	Бевацизумаб	7,5 мг/кг	в/в 30-60 мин.	I	21
	Бевацизумаб	5 мг/кг	в/в 30-60 мин.		14
	Цетуксимаб	В первый день 400 мг/м ² , далее 250 мг/м ²	в/в I час	I	7
	Панитумумаб	6 мг/кг	в/в I час	I	14

x режим характеризуется высокой частотой развития диареи.

6. НАБЛЮДЕНИЕ

Необходимо для выявления пациентов с рецидивом заболевания, нуждающихся в хирургическом или паллиативном лечении, а также для раннего выявления метастатического колоректального рака.

Кроме клинического обследования рекомендуются:

6.1. УЗИ печени каждые 6 месяцев в течение первых 3 лет, далее ежегодно (4-й и 5-й год после операции). У больных с высоким риском рецидива заболевания

возможно проведение КТ органов грудной клетки и брюшной полости каждые 6 месяцев на протяжении 3 лет;

6.2. выполнение колоноскопии после первого года наблюдения и далее каждые 3-5 лет с целью выявления рецидива, метастатической опухоли или удаления полипов толстой кишки;

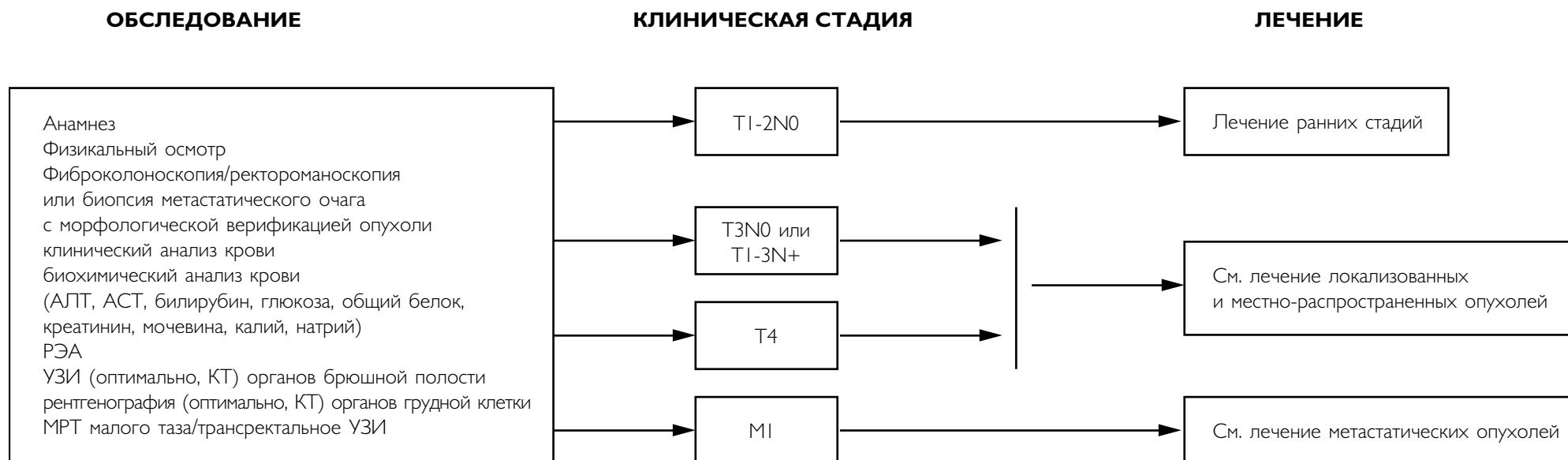
6.3. проведение рентгенографии органов грудной клетки ежегодно в течение 5 лет;

6.4. определение РЭА каждые 3 месяца в течение первых 2 лет и далее каждые 6 месяцев в случае, если исходно перед операцией маркер был повышен;

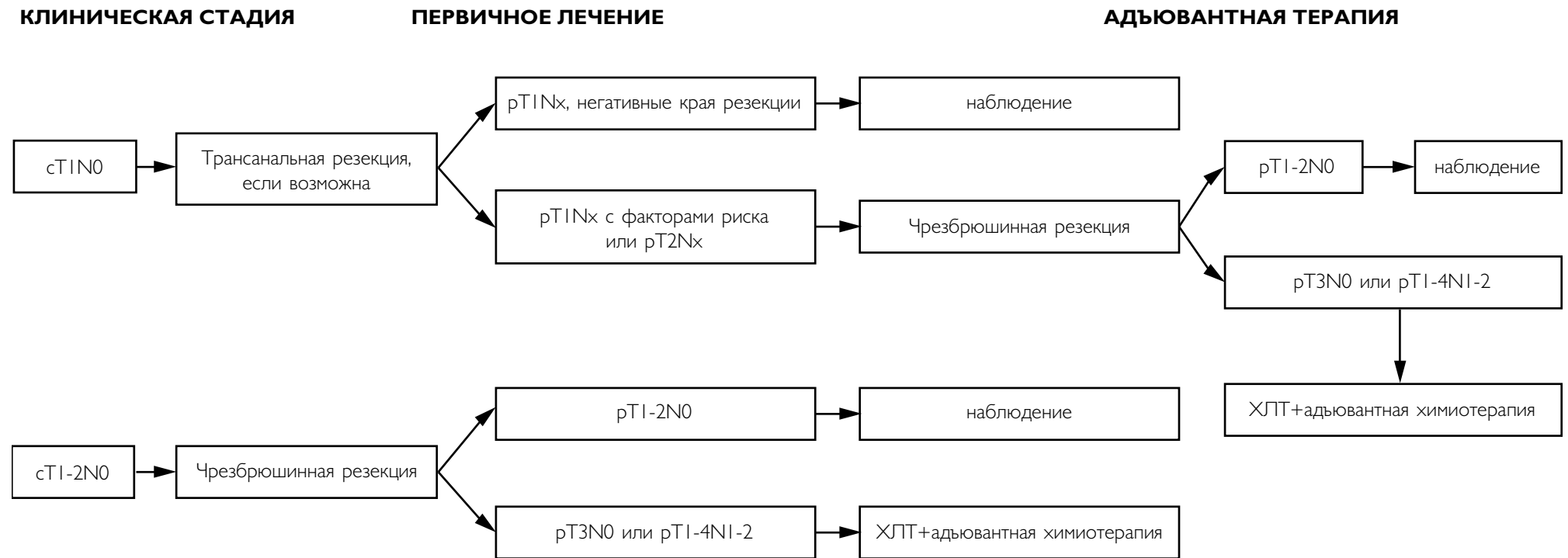
6.5. другие клинические, лабораторные и лучевые исследования для больных с соответствующими симптомами.

7. АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ

7.1. ОБСЛЕДОВАНИЕ И ПЛАНИРОВАНИЕ ТЕРАПИИ

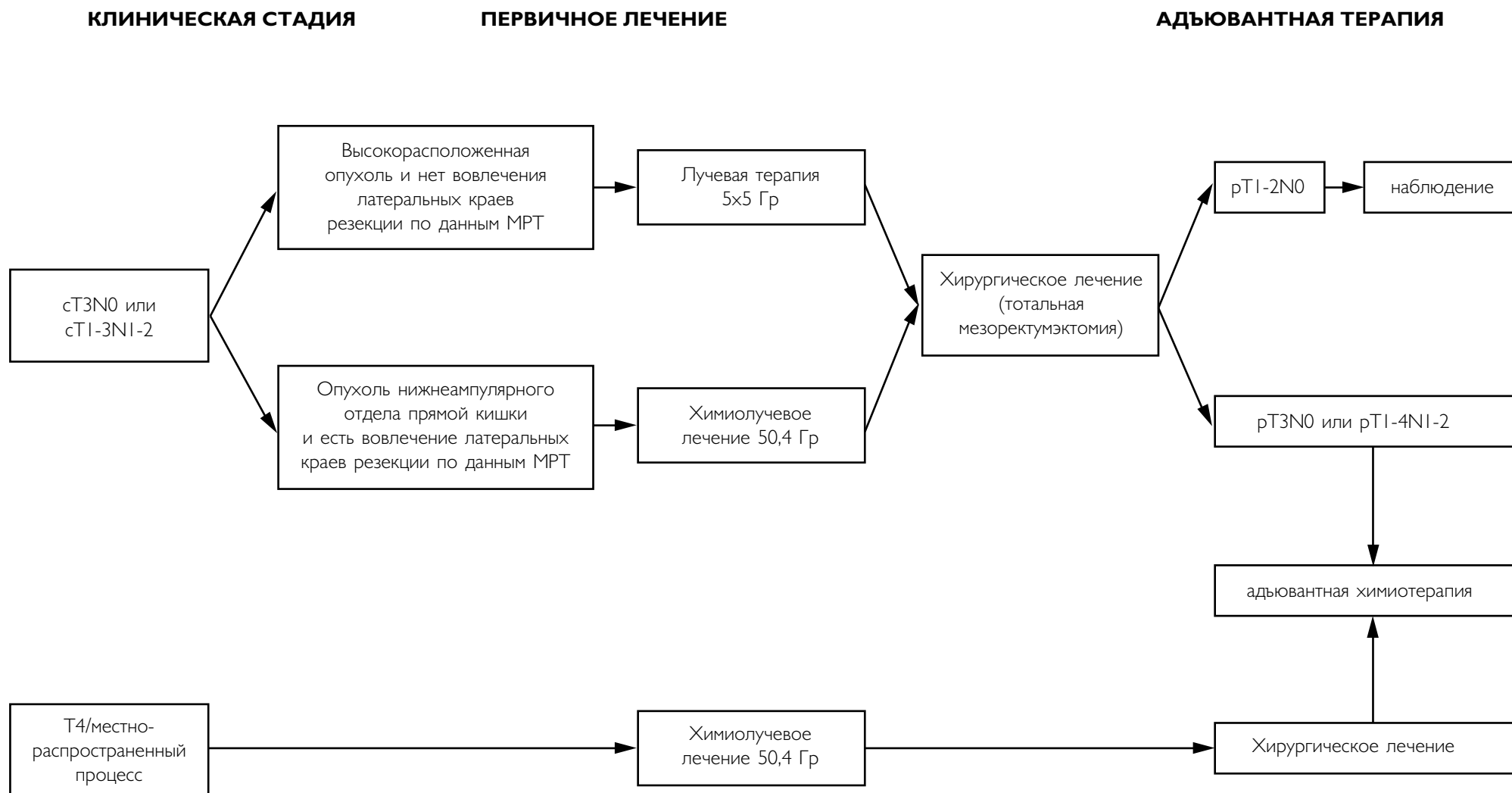


7.2. АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

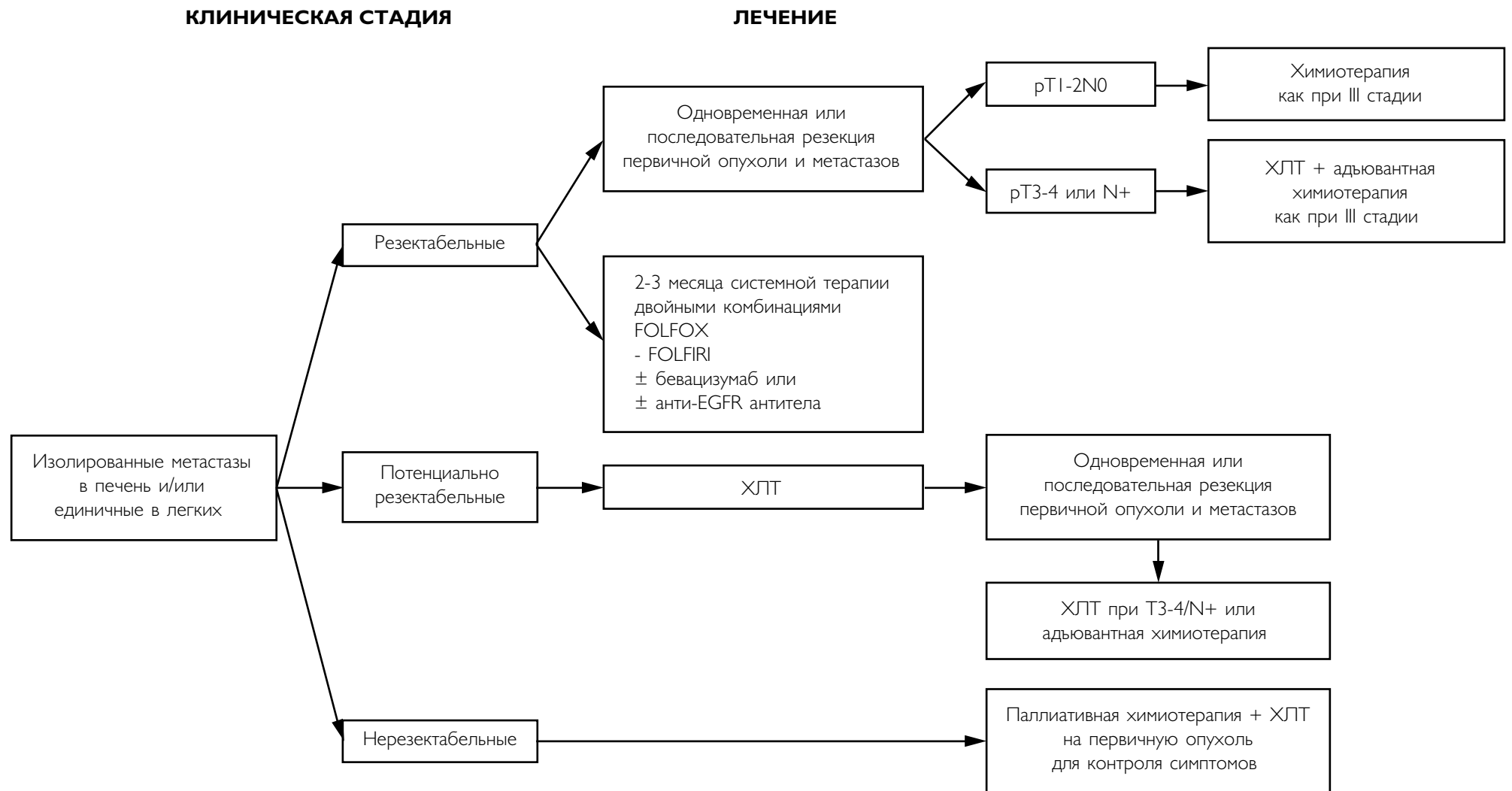


Факторами высокого риска являются положительные края резекции, сосудистая инвазия, низкая дифференцировка опухоли. ХЛТ – химиолучевая терапия: до 50,4 Гр по 1,8 Гр за фракцию на фоне терапии фторпиримидинами (инфузионный 5-фторурацил, капецитабин или струйное введение лейковорина/5-фторурацила). Адьювантная химиотерапия может проводиться до и после ХЛТ, так и после ХЛТ. Минимальный объем адьювантной химиотерапии включает монотерапию фторпиримидинами (инфузии 5-фторурацила, капецитабин или струйное введение лейковорина/5-фторурацила), оптимальный объем – режимы с включением (FOLFOX, XELOX). Рекомендуемая продолжительность лечения (включая ХЛТ) до 6 месяцев.

7.3. ЛЕЧЕНИЕ ЛОКАЛИЗОВАННЫХ И МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПРЯМОЙ КИШКИ



7.4. ПЛАНИРОВАНИЕ ТЕРАПИИ ПРИ СИНХРОННЫХ ИЗОЛИРОВАННЫХ МЕТАСТАЗАХ (IV СТАДИЯ)



7.5. ПАЛЛИАТИВНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ ДИССЕМИНИРОВАННОМ РАКЕ ПРЯМОЙ КИШКИ(IV СТАДИЯ)

КЛИНИЧЕСКАЯ СТАДИЯ

I ЛИНИЯ

II ЛИНИЯ

III ЛИНИЯ

