

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ РАКОМ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

## ДИАГНОСТИКА

Диагноз ставится на основании гистологического исследования, материал для которого получен при фиброколоноскопии или операционной биопсии.

## ПРЕДОПЕРАЦИОННОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ И СТАДИРОВАНИЕ

Предоперационное обследование включает сбор анамнеза и осмотр, клинический анализ крови, биохимический анализ крови с показателями функции печени, почек, раковоэмбриональный антиген (РЭА), фиброколоноскопию (или ирригоскопию при невозможности проведения колоноскопии), УЗИ (желательно КТ с внутривенным контрастированием) органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, рентгенографию (желательно КТ) органов грудной клетки. Послеоперационное стадирование производится на основании TNM классификации с учетом предоперационного обследования. Выполнение ПЭТ/КТ показано пациентам с потенциально резектабельными метастазами в печень или легкие при подозрении по данным КТ или МРТ на поражение других анатомических областей.

## ОСНОВНЫЕ ПАРАМЕТРЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.

В морфологическом заключении должны быть отражены следующие параметры:

1. Расстояние до проксимального и дистального краёв резекции
2. Размеры опухоли
3. Гистологическое строение опухоли
4. Степень дифференцировки опухоли
5. pT
6. pN (с указанием общего числа исследованных и поражённых лимфоузлов)
7. Наличие поражения проксимального края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован)
8. Наличие поражения дистального края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован)
9. Наличие лимфоваскулярной, периневральной инвазии (отрицательный результат также должен быть констатирован)

10. Степень регрессии опухоли по шкале Mandard или Dworak (при наличии предшествующего комбинированного лечения)
11. Поражение апикального лимфатического узла (отрицательный результат также должен быть констатирован)

## ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ.

У 5% – 10% больных колоректальным раком развитие заболевания связано с наличием известных наследственных синдромов. Наиболее распространённые – синдром Линча и Семейный аденоматоз толстой кишки. У всех больных колоректальным раком после подтверждения диагноза необходимо собрать семейный анамнез и проанализировать его на соответствие критериям Amsterdam II и Bethesda. Генетическое тестирование показано в следующих случаях:

- 1) Подозрение на синдром Линча. Выполняется тестирование на мутации в генах MLH1, MSH2, MSH6, PMS2.
  - при соответствии пациента критериям Amsterdam II и Bethesda
  - при наличии у пациента родственника I или 2 линии с установленным диагнозом синдрома Линча
  - при развитии у пациентки рака эндометрия в возрасте до 50 лет
- 2) Подозрение на семейный аденоматоз – тестирование на мутацию гена APC
  - при наличии у пациента более 20 полипов кишечника
  - при наличии у пациента родственника I линии с установленным диагнозом семейного аденоматоза
- 3) Подозрение на наличие аттенуированной формы семейного аденоматоза, МҮН – ассоциированный полипоз – тестирование на мутацию APC, мутацию МҮН
  - пациенты, у которых выявлено более 20 полипов толстой кишки, но с отрицательным анализом на мутацию APC
  - пациенты, у которых в семье прослеживается рецессивное наследование семейного аденоматоза
  - пациенты, у которых полипы выявляются в более позднем возрасте (34-44 лет)

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

## ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

### ПЛАНОВОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

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

При локализации опухоли в средней трети поперечной ободочной кишки, решение об объёме хирургического вмешательства принимается индивидуально с учётом возраста, сопутствующих заболеваний пациента, размеров и распространённости опухоли. Допустимым является резекция поперечной ободочной кишки, однако, предпочтительным объёмом операции является субтотальная колэктомия.

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

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

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

### ЭКСТРЕННОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПО ПОВОДУ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ

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

При локализациях опухоли в левых отделах ободочной кишки показано выполнение операции Микулича, типа Гартмана. Допустимо формирование первичного анастомоза с превентивной проксимальной кишечной стомой. Альтернативой может служить эндоскопическая декомпрессия толстой кишки путём стентирования с отсроченным проведением хирургического лечения.

## ЛЕЧЕНИЕ ЛОКАЛИЗОВАННЫХ СТАДИЙ

### I СТАДИЯ, II СТАДИЯ (БЕЗ ФАКТОРОВ РИСКА)

- Tis, T1, T2N0M0 (I стадия) и T3, N0, M0 (II стадия) без факторов высокого риска рецидива адьювантная химиотерапия не проводится;

### II СТАДИЯ (С ФАКТОРАМИ ВЫСОКОГО РИСКА)

- Любая T4 или T3N0M0 (II стадия) с наличием факторов высокого риска рецидива.

#### **Факторы высокого риска рецидива:**

- низкая дифференцировка опухоли,
- сосудистая или периневральная опухолевая инвазия,
- кишечная непроходимость или перфорация,
- менее 12 исследованных лимфатических узлов,
- вовлечение краев резекции.

При II стадии заболевания адьювантная химиотерапия фторпиримидинами (табл. I) на протяжении 6 месяцев обеспечивает скромное, но достоверное увеличение продолжительности жизни. Включение в режимы адьювантной химиотерапии оксалиплатина пациентам с факторами высокого риска развития рецидива приводит лишь к улучшению безрецидивной выживаемости без значимого влияния на продолжительность жизни. Тем не менее, большинство экспертов рекомендует проводить пациентам с II стадией с факторами риска такое же лечение, как и у больных с III стадией. Микросателлитная нестабильность (MSI) встречается у 15% больных со II стадией рака ободочной кишки, чаще при правосторонней локализации опухоли. Наличие MSI диагностируется с помощью ПЦР либо иммуногистохимически по отсутствию экспрессии MSH2, MLH1, MSH6 и PMS2) определяет благоприятный прогноз при II стадии. Такие больные не выигрывают от проведения адьювантной химиотерапии, а монотерапия фторпиримидинами по данным некоторых исследований может даже ухудшать выживаемость.

### III СТАДИЯ

- T любое, N1–2, M0 – адьювантная химиотерапия обязательна (при отсутствии противопоказаний).
- Химиотерапия должна начинаться сразу по восстановлению пациента после оперативного вмешательства. Отсрочка ее начала на каждые 4 недели приводит к повышению риска смерти на 14% и при сроке свыше 3 месяцев выигрыш от проведения химиотерапии сводится к минимуму. Общая продолжительность адьювантной химиотерапии должна составлять 6 месяцев.

**Минимальный объем** химиотерапии при III стадии включает в себя фторпиримидины, которые можно применять в различных вариантах: струйно (режим клиники Мейо, Roswell Park), инфузионно (режимы De Gramont, AIO) или перорально (капецитабин) (табл. 1). Струйные режимы 5-фторурацила обладают большей токсичностью, но не меньшей эффективностью в адьювантной терапии, чем инфузионные.

**Таблица 1. Режимы фторпиримидинов, применяемые в лечении колоректального рака.**

Режим	Схема
Клиники Мейо	ЛВ 20 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно с последующим болюсом 5-ФУ 425 мг/м <sup>2</sup> , 1-5 дни. Начало очередного курса на 29-й день.
Roswell Park	ЛВ 500 мг/м <sup>2</sup> в/в 2-часовая инфузия с последующим болюсом 5-ФУ 500 мг/м <sup>2</sup> . Ежедневно в течение 6 недель с последующим 2-недельным перерывом.
AIO	ЛВ 500 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 часов с последующей 24-часовой инфузией 5-ФУ 2600 мг/м <sup>2</sup> . Ежедневно, длительно.
Модифицированный LV5FU2 (режим De Gramont)	ЛВ 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 часов с последующим болюсом 5-ФУ 400 мг/м <sup>2</sup> и с последующей 46-часовой инфузией 5-ФУ 2400-3000 мг/м <sup>2</sup> . Начало очередного курса на 15-й день.
капецитабин	2500 мг/м <sup>2</sup> в сутки внутрь 1-14 дни. Начало очередного курса на 22-й день.

**Оптимальный объем** адьювантной химиотерапии при III стадии включает в себя комбинацию оксалиплатина с фторпиримидинами в течение 6 месяцев. Наиболее оптимальными являются режимы FOLFOX или XELOX. Комбинация оксалиплатина со струйным 5-фторурацилом (режим FLOX) обладает схожей эффективностью, но сопряжена с высокой токсичностью. При развитии симптомов полинейропатии 2-3 ст. (степень 2: симптомы, ограничивающие работоспособность и физическую активность пациента) показана отмена оксалиплатина и продолжение монотерапии фторпиримидинами. У пациентов старше 75 лет не показано преимущество двойных комбинаций с оксалиплатином по сравнению с монотерапией фторпиримидинами.

**Таблица 2. Режимы оксалиплатина и фторпиримидинов, применяемые в лечении колоректального рака.**

Модифицированный FOLFOX 6	Оксалиплатин 85 мг/м <sup>2</sup> 2-часовая инфузия в 1-й день, ЛВ 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 часов с последующим болюсом 5-ФУ 400 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно и 46-часовой инфузией 5-ФУ 2400 мг/м <sup>2</sup> . Начало очередного курса на 15-й день
XELOX	Оксалиплатин 130 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м <sup>2</sup> /сутки 1-14 дни. Начало очередного курса на 22-й день
FLOX	Оксалиплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в течение 2 часов (дни 1, 15 и 29 каждого цикла) + ЛВ 20 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно и с последующим болюсом 5-ФУ 500 мг/м <sup>2</sup> . Ежедневно в течение 4 недель с последующим 2-недельным перерывом.

В адьювантной терапии колоректального рака не должны применяться иринотекан и моноклональные антитела, в частности, бевацизумаб и цетуксимаб, включение которых в режимы химиотерапии по результатам рандомизированных исследований не приводит к улучшению показателей выживаемости.

## ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ (M1)

На первом этапе обычно выполняется паллиативная резекция первичной опухоли. Однако в случае значительного распространения метастатического процесса, требующего быстрого начала системной терапии, выполнение хирургического вмешательства возможно и отложить.

### ИЗОЛИРОВАННОЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ ИЛИ ЛЕГКИХ

Важно, чтобы до начала химиотерапии больные с изолированным поражением печени и единичными метастазами в легкие были обсуждены с соответствующими хирургами на предмет возможности (в настоящее время или в случае объективного эффекта) выполнения R0/I резекции.

- Полные циторедуктивные операции при **резектабельных** метастазах в печень и легкие позволяют излечить до половины пациентов. Перед циторедукцией рекомендуется назначение двойных комбинаций с включением фторпиримидинов и оксалиплатина (FOLFOX или XELOX). После 4-6 курсов терапии выполняется резекция печени/легких с последующей послеоперационной полихимиотерапией в том же режиме. Общая рекомендованная продолжительность химиотерапии составляет 6 месяцев. Другим вариантом лечения является выполнение на первом этапе циторедукции с последующим проведением в течение 6 месяцев адьювантной химиотерапии двойной комбинацией с включением фторпиримидинов и оксалиплатина (предпочтительнее) или монотерапией фторпиримидинами при наличии противопоказаний к назначению оксалиплатина.

В случае исходно **нерезектабельных**, но потенциально резектабельных метастазов показано проведение максимально эффективной химиотерапии, задачей которой является достижение объективного эффекта и перевод нерезектабельных метастазов в резектабельные. Показано применение двойных комбинаций (FOLFOX, XELOX или FOLFIRI). В случае отсутствия мутации RAS (2, 3, 4 кодоны KRAS и NRAS) целесообразно добавление к режимам химиотерапии FOLFIRI или FOLFOX (но не XELOX или FLOX) анти-EGFR моноклональных антител (цетуксимаб или панитумумаб), что позволяет увеличить частоту выполнения R0-резекций печени. При наличии мутации RAS или при диком типе RAS в случае невозможности приме-

нения анти-EGFR антител, возможно добавление к двойному режиму химиотерапии бевацизумаба, что повышает частоту выраженного лекарственного патоморфоза по сравнению с одной химиотерапией. Другой возможной опцией повышения резектабельности является применение «тройной» комбинации FOLFOXIR с возможным добавлением моноклонального антитела, однако более высокая токсичность режима требует осторожности при его назначении.

Хирургическое вмешательство в объеме R0/R1 необходимо выполнять, как только метастазы станут резектабельными. Пролонгация химиотерапии может приводить к повышению частоты токсических поражений печени, а также к исчерпанию части метастазов, что затрудняет их идентификацию хирургом во время резекции.

Радиочастотная абляция (РЧА) метастазов в печень может применяться как дополнение к резекции для достижения радикальности вмешательства, так и самостоятельно при невозможности хирургического лечения.

Внутриартериальная химиотерапия остается экспериментальным методом и не рекомендуется к рутинному применению в первой линии терапии. Различные методы эмболизации печеночной артерии (химиоэмболизация, радиоактивными микросферами) могут применяться у отдельных пациентов с изолированным или преобладающим метастатическим поражением печени при исчерпанности возможностей системной терапии.

## ПАЛЛИАТИВНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

Задачей паллиативной химиотерапии при метастатическом раке ободочной кишки является увеличение продолжительности жизни, уменьшение симптомов болезни и улучшение качества жизни. Пациенты, получившие все три активных химиопрепарата (иринотекан, оксалиплатин и фторпиримидины), имеют достоверно большую продолжительность жизни. При этом не важно, за сколько линий терапии это удастся реализовать. До сих пор четко не ясна оптимальная продолжительность терапии. Возможными вариантами являются:

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

## МИНИМАЛЬНЫЙ ОБЪЕМ ПАЛЛИАТИВНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

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

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

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

Тяжелым пациентам 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 сосудистый эндотелиальный фактор роста (бевацизумаб) или эпидермальный фактор роста (цетуксимаб или панитумумаб). Добавление бевацизумаба к фторпиримидинам, двойным и тройным комбинациям приводит к достоверному удлинению времени до прогрессирования, а в ряде исследований – и продолжительности жизни. В монотерапии бевацизумаб малоэффективен и может применяться в таком виде только в поддерживающей терапии. Рекомендуется продолжение терапии бевацизумабом (предпочтительнее с фторпиримидинами) до прогрессирования заболевания. В случае дальнейшего прогрессирования заболевания возможно продолжение бевацизумаба со сменой режима химиотерапии, что приводит к увеличению продолжительности жизни. На сегодняшний день не



известны клинические или молекулярные факторы, предсказывающие эффективность бевацизумаба. Наибольшую активность бевацизумаб демонстрирует в первой и второй линиях терапии; добавление бевацизумаба к режиму FOLFOX во второй линии лечения достоверно увеличивает продолжительность жизни.

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

**Таблица 3. Режимы с иринотеканом и моноклональными антителами, применяемые в лечении колоректального рака.**

FOLFIRI	Иринотекан 180 мг/м <sup>2</sup> 90-минутная инфузия в 1-й день, ЛВ 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 часов с последующим болюсом 5-ФУ 400 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно и 46-часовой инфузией 5-ФУ 2400 мг/м <sup>2</sup> . Начало очередного курса на 15-й день.
FOLFOXIRI*	Иринотекан 165 мг/м <sup>2</sup> 90-минутная инфузия в 1-й день, оксалиплатин 85 мг/м <sup>2</sup> 2-часовая инфузия в 1-й день, ЛВ 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 часов с последующей 46-часовой инфузией 5-ФУ 3200 мг/м <sup>2</sup> . Начало очередного курса на 15-й день.
XELIRI*	Иринотекан 200 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, капецитабин 1600-1800 мг/м <sup>2</sup> /сутки 1-14 дни. Начало очередного курса на 22-й день.
бевацизумаб	7,5 мг/кг в/в 90-60-30-минутная инфузия каждые 3 недели, или 5 мг/кг каждые 2 недели (в зависимости от применяемого режима химиотерапии).
цетуксимаб	400 мг/м <sup>2</sup> в/в 1-часовая инфузия в первый день, далее по 250 мг/м <sup>2</sup> еженедельно.
панитумумаб	6 мг/кг в/в 1-часовая инфузия каждые 2 недели.

\*режим характеризуется высокой частотой развития диареи.

## НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С РАННИМИ СТАДИЯМИ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ; ЗА ПАЦИЕНТАМИ С ИЗОЛИРОВАННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ ИЛИ ЛЕГКИХ, ПОСЛЕ R0-РЕЗЕКЦИИ

Задачей наблюдения является выявление пациентов с потенциально курабельным рецидивом заболевания (метастазы в печень, метакронная опухоль толстой кишки)

Кроме жалоб и физикального осмотра возможны следующие варианты наблюдения:

### При исходно нормальном уровне РЭА:

- КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием каждые 6 месяцев в первые 2 года, далее ежегодно еще 3 года. При невозможности выполнения КТ – применение УЗИ и рентгенографии ОГК в указанные сроки.

### При исходно повышенном уровне РЭА:

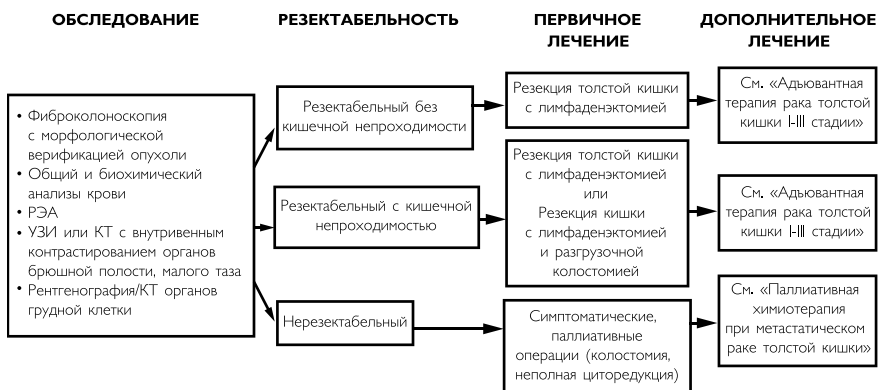
- Определение РЭА каждые 3 месяца в течение первых 2 лет и далее каждые 6 месяцев в последующие 3 года. Также в срок 12-18 месяцев после операции однократно выполняется КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза.

У пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания (стадия IIIВ, С, после R0-резекций печени или легких по поводу метастазов) возможно более частое выполнение КТ – каждые 3 месяца в первые два года, особенно в случае исходно нормального уровня РЭА.

При обоих вариантах наблюдения выполняется колоноскопия через 1 и 3 года после резекции первичной опухоли, далее каждые 5 лет с целью выявления метакриной опухоли или удаления обнаруженных полипов толстой кишки. При выявлении полипов колоноскопия выполняется ежегодно. В случае если до начала лечения колоноскопия не была выполнена по причине стенозирующей опухоли, она производится через 3-6 месяцев после ее резекции.

Другие клинические, лабораторные и лучевые исследования показаны лишь больным с соответствующими симптомами.

### Рисунок 1. Обследование и планирование терапии при раке толстой кишки.



**Рисунок 2. Адьювантная терапия рака ободочной кишки I-III стадии.**

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ СТАДИЯ	АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ	НАБЛЮДЕНИЕ
Tis, T1N0M0, N2N0M0 (I стадия)	Наблюдение	<p><u>Наблюдение в течении 5 лет</u></p> <p><b>Колоноскопия</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• через год, при наличии аденом – ежегодно, при отсутствии повторить через 3 года, далее каждые 5 лет</li> <li>• если не была полноценно выполнена перед операцией из-за непроходимости – необходимо выполнить через 3-6 мес. после нее.</li> </ul>
T3N0M0, (без факторов риска*)		<p><u>При исходно повышенном уровне РЭА:</u></p> <p><b>Определение РЭА</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• каждые 3 месяца первые 2 года, далее каждые полгода</li> <li>• в срок 12-18 месяцев после операции однократно выполняется КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза.</li> </ul>
T3-4N0M0, (с факторами риска*)	<p><u>Монотерапия фторпиримидинами</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-ФУЛВ (режим Мейо, De Gramont)</li> <li>• капецитабин</li> </ul> <p><u>или</u></p> <p><u>Оксалиплатин с фторпиримидинами</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FOLFOX</li> <li>• XELOX</li> <li>• FLOX</li> </ul> <p><u>или</u></p> <p>Наблюдение</p>	<p><u>При исходно нормальном уровне РЭА<sup>#</sup>:</u></p> <p>КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием каждые 6 месяцев в первые 2 года, далее ежегодно еще 3 года.</p> <p>При невозможности выполнения КТ – применение УЗИ и рентгенографии ОГК в указанные сроки.</p>
Тлюбое N1-2M0, (III стадия)	<p><u>Оксалиплатин с фторпиримидинами</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FOLFOX</li> <li>• XELOX</li> <li>• FLOX</li> </ul> <p><u>или</u> (при противопоказаниях к оксалиплатину)</p> <p><u>Монотерапия фторпиримидинами</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-ФУЛВ (режим Мейо, De Gramont)</li> <li>• капецитабин</li> </ul>	

\* низкая дифференцировка опухоли, сосудистая или периневральная опухолевая инвазия, кишечная непроходимость или перфорация, менее 12 исследованных лимфатических узлов, вовлечение краев резекции. При наличии микросателлитной нестабильности проведение адьювантной химиотерапии при II стадии не показано даже в случае вышеуказанных факторов высокого риска.

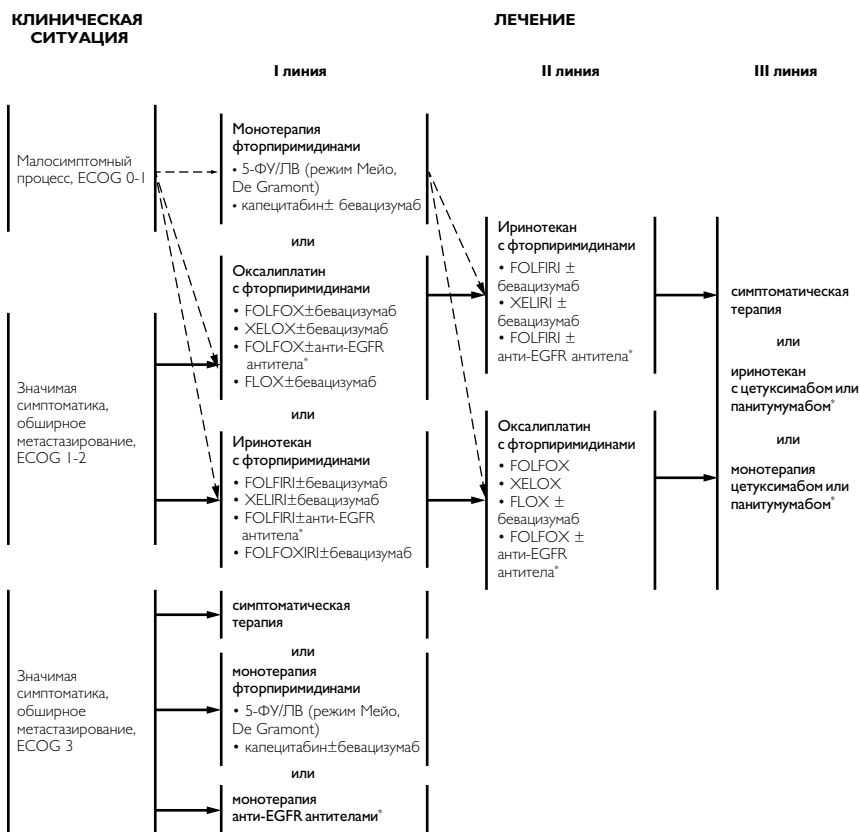
# у пациентов с высоким риском прогрессирования (>III A стадия) возможно более частое выполнение КТ.

### Рисунок 3. Обследование и планирование терапии при диссеминированном РТК (IV стадия).



1. Периоперационная химиотерапия (ХТ) при резектабельных метастазах в печень/легкие является стандартным подходом. До операции проводятся 6 курсов химиотерапии FOLFOX (предпочтительнее) или 4 курса XELOX. При отсутствии прогрессирования послеоперационно проводятся еще 6 курсов химиотерапии FOLFOX (предпочтительнее) или 4 курса XELOX.
2. В случае, если предоперационная ХТ не проводилась, назначаются 12 курсов терапии FOLFOX или 8 курсов XELOX или 6 месяцев монотерапии фторпиримидинами при наличии противопоказаний к оксалиплатину.
3. Задачей ХТ при потенциально резектабельных метастазах является достижение объективного эффекта с последующей их резекцией. ХТ должна включать в себя двойные комбинации на основе: 1) фторпиримидинов и оксалиплатина – FOLFOX (предпочтительнее) или XELOX; или 2) фторпиримидинов и иринотекана – FOLFIRI (предпочтительнее) или XELIRI. Частота объективного эффекта выше при тройном режиме FOLFOXIRI, но его токсичность требует осторожности в применении. При отсутствии мутации RAS возможно добавление цетуксимаба или панитумумаба к режимам FOLFIRI или FOLFOX, что повышает частоту радикальных резекций, а при наличии мутации или невозможности применения анти-EGFR антител – бевацизумаба. Циторедуктивная операция должна осуществляться как только метастазы станут резектабельными. Общая продолжительность периоперационной химиотерапии должна составлять 6 месяцев.

**Рисунок 4. Паллиативная химиотерапия при метастатическом РТК (IV стадия).**



\* Применение анти-EGFR антител (цетуксимаб, панитумумаб) показано лишь пациентам без мутации RAS. Не следует комбинировать анти-EGFR антитела с режимами на основе оксалиплатина и капецитабина (XELOX) или струйного 5-фторурацила (FLOX), так как это не приводит к улучшению результатов лечения.

Оптимальная продолжительность терапии неизвестна. Возможными вариантами являются:

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