

# 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

Необходимый минимум обследования для постановки диагноза, определения клинической стадии и выработки лечебного плана должен включать в себя следующие процедуры:

- анамнез и физикальный осмотр;
- тотальная колоноскопия с биопсией;
- гистологическое, цитологическое исследования биопсийного материала (план лечения не должен составляться до получения данных биопсии);
- ирригоскопия при невозможности выполнения тотальной колоноскопии;
- УЗИ органов брюшной полости либо КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием;\*;
- рентгенография грудной клетки либо КТ органов грудной клетки\*;
- развернутый клинический и биохимический анализы крови;
- ЭКГ;
- онкомаркеры РЭА, СА 19.9;
- оценка нутритивного статуса;
- анализ биоптата опухоли на мутацию RAS (экзоны 2,3,4 генов KRAS и NRAS), если диагностированы или заподозрены отдаленные метастазы аденокарциномы.

\* КТ органов брюшной полости и грудной клетки является стандартом уточняющей диагностики при раке ободочной кишки в большинстве развитых стран. На практике данные исследования могут быть отчасти заменены комплексным УЗИ органов брюшной полости и рентгенографией грудной клетки в двух проекциях у пациентов с небольшой местной распространенностью опухолевого процесса (С).

Дополнительные исследования, выполняемые при наличии клинических показаний:

- ирригоскопия при невозможности выполнения тотальной колоноскопии (В);
- УЗ-колоноскопия при планировании местного иссечения T1 опухолей ободочной кишки (В);

- МРТ органов брюшной полости с внутривенным усилением выполняется при планировании резекции печени в случаях, когда КТ не позволяет в полной мере высказаться о распространенности процесса в печени (В);
- остеосцинтиграфия при подозрении на метастатическое поражение костей скелета;
- биопсия метастазов под контролем УЗИ/КТ выполняется при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения;
- ПЭТ-КТ выполняется при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения;
- лапароскопия при подозрении на диссеминацию опухоли по брюшине;
- МРТ или КТ головного мозга с внутривенным контрастированием при подозрении на метастатическое поражение головного мозга.

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

## ОСНОВНЫЕ ПАРАМЕТРЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.

В морфологическом заключении должны быть отражены следующие параметры:

1. Расстояние до проксимального и дистального краев резекции.
2. Размеры опухоли.
3. Гистологическое строение опухоли.
4. Степень дифференцировки опухоли.
5. pT.
6. pN (с указанием общего числа исследованных и пораженных 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 (1) или Bethesda (2);
  - при наличии у пациента родственника I или II 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 аутомно-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, печеночном 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 объеме хирургического вмешательства решается индивидуально с учётом возраста, сопутствующих заболеваний пациента, размеров и распространённости опухоли. Допустимым является резекция поперечной ободочной кишки, однако, предпочтительным объёмом операции является субтотальная колэктомия.

При локализации опухоли в дистальной трети поперечной ободочной кишки, селезеночном 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**

Объем выполнения оперативного вмешательства не должен различаться при экстренном и плановом хирургическом лечении рака ободочной кишки. При локализации опухоли слепой, восходящей ободочной кишки, печеночном 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 путем 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. 1) на протяжении 6 месяцев обеспечивает 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 со 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 крайне благоприятный прогноз при II стадии. Такие больные не выигрывают от проведения адьювантной монотерапии фторпиримидинами. Однако в отдельных случаях при наличии нескольких факторов высокого риска (см. выше) возможно проведение адьювантной химиотерапии на основе оксалиплатина и фторпиримидинов. Наличие MSI при III стадии не влияет на выбор тактики лечения: пациенты должны получать терапию на основе оксалиплатина и фторпиримидинов.

## III СТАДИЯ

- T любое, N1-2, M0 – адьювантная химиотерапия обязательна (при отсутствии противопоказаний).
- Химиотерапия должна начинаться сразу после восстановления 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 Gramount, 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-й–5-й 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-й–14-й 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> (1200 мг/м <sup>2</sup> в сутки). Начало очередного цикла на 15-й день
XELOX	Оксалиплатин 130 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м <sup>2</sup> /сутки в 1-й–14-й дни. Начало очередного цикла 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.

Консенсус ESMO (2012 г.) в зависимости от распространенности процесса выделяет четыре группы пациентов с метастатическим колоректальным раком. Принадлежность к клинической группе лежит в основе выбора той или иной лечебной тактики (табл. 3).

**Таблица 3. Характеристика клинических групп для выбора первой линии терапии мКРР**

Группа	Описание группы	Цель лечения	Вид лечения
0	Изолированные резектабельные (R0) метастазы в печень и/или легкие.	Выздоровление, снижение риска рецидива	Выполнение операции. Возможно проведение ГХТ по схеме FOLFOX.
1	Потенциально резектабельные метастазы в печень или легкие в случае эффекта химиотерапии. Пациент подходит для интенсивной ХТ.	Максимальное уменьшение опухоли и выполнение R0/I-резекции. Выздоровление.	Наиболее эффективные режимы ХТ.
2	Нерезектабельные метастазы. Быстрое прогрессирование, симптомное течение. Может перенести интенсивное лечение.	Максимальное уменьшение размеров опухоли, контроль прогрессии заболевания.	Комбинированные режимы ХТ (двойные или тройные комбинации).
3	Нерезектабельные метастазы, нет значимых симптомов, или имеется сопутствующая патология, препятствующая интенсивному лечению.	Контроль прогрессии заболевания, сохранение качества жизни (минимальная токсичность)	Наименее токсичные схемы лечения. Возможно начало с монотерапии или с двойных комбинаций с низкой токсичностью.

### ИЗОЛИРОВАННОЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ ИЛИ ЛЁГКИХ

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.

- **Группа 0 (консенсус ESMO).** 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/лёгких с последующей послеоперационной

полихимиотерапией в том же режиме. Общая рекомендованная продолжительность химиотерапии составляет 6 месяцев. Другим равнозначным вариантом лечения является выполнение на первом этапе циторедукции с последующим проведением в течение 6 месяцев адьювантной химиотерапии двойной комбинацией с включением фтопиримидинов и оксалиплатина (предпочтительнее) или монотерапией фторпиримидинами при наличии противопоказаний к назначению оксалиплатина. Добавление к периоперационной химиотерапии моноклональных антител большим с резектабельными метастазами не показано.

• **Группа I (консенсус ESMO).** В случае 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). Добавление таргетных препаратов позволяет увеличить частоту выполнения R0-резекций печени. В случае отсутствия мутации генов семейства *RAS* (*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 применения 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 FOLFOXIRI 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 исчезновению части метастазов, что затрудняет их идентификацию хирургом во время резекции. Число послеоперационных осложнений значительно возрастает при количестве курсов предоперационной химиотерапии более 6, а смертность – более 12.

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 бевацизумабом, поддерживающая терапия бевацизумабом + фторпиримидины (предпочтительнее) или монотерапия бевацизумабом (при непереносимости фторпиримидинов) может проводиться до появления признаков прогрессирования болезни или неприемлемой токсичности. Это позволяет достоверно увеличить время до прогрессирования и, по данным одного исследования, продолжительность жизни. При использовании комбинации химиотерапии с анти-EGFR антителами также возможна поддерживающая монотерапия антителами до прогрессирования заболевания, несмотря на неоднозначные результаты единственного рандомизированного исследования.

## МИНИМАЛЬНЫЙ ОБЪЕМ ПАЛЛИАТИВНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

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

• **Группа 3 (консенсус ESMO).** В качестве I 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 III линии – иринотекан

± фторпиримидины. Другим возможным вариантом лечения является проведение I линии химиотерапии двойной комбинацией (FOLFOX, XELOX или FOLFIRI) на протяжении не менее 3-4 месяцев с последующей возможной 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.

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

Ослабленным пациентам со статусом по шкале ECOG >2 рекомендуется малотоксичная монокимиотерапия фторпиримидинами или симптоматическая терапия.

## ОПТИМАЛЬНЫЙ ОБЪЕМ ПАЛЛИАТИВНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Кроме вышеперечисленных режимов химиотерапии, возможно добавление к ним моноклональных антител, блокирующих 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. 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 режимам на основе оксалиплатина и иринотекана во второй линии лечения достоверно увеличивает продолжительность жизни. Во второй линии терапии возможно применение другого антиангиогенного моноклонального антитела – афлиберцепта. Его добавление к режиму FOLFIRI привело к достоверному повышению продолжительности жизни.

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 то же 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 III-IV линии. Совместное применение бевацизумаба и анти-EGFR антител ухудшает результаты лечения и не рекомендуется.

**Таблица 4. 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> (по 1200 мг/м <sup>2</sup> в сутки). 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-й–14-й дни. Начало очередного курса на 22-й день
бевацизумаб	7,5 мг/кг в/в 90-60-30-минутная инфузия каждые 3 недели, или 5 мг/кг каждые 2 недели (в зависимости от применяемого режима химиотерапии)
афлиберцепт	4 мг/кг в/в 1-часовая инфузия каждые 2 недели (вместе с режимом FOLFIRI во второй линии терапии)
цетуксимаб	400 мг/м <sup>2</sup> в/в 1-часовая инфузия в первый день, далее по 250 мг/м <sup>2</sup> еженедельно
панитумумаб	6 мг/кг в/в 1-часовая инфузия каждые 2 недели

\* режим характеризуется высокой частотой развития диареи.

### НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С РАННИМИ СТАДИЯМИ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ; ЗА ПАЦИЕНТАМИ С ИЗОЛИРОВАННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ ИЛИ ЛЁГКИХ, 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:

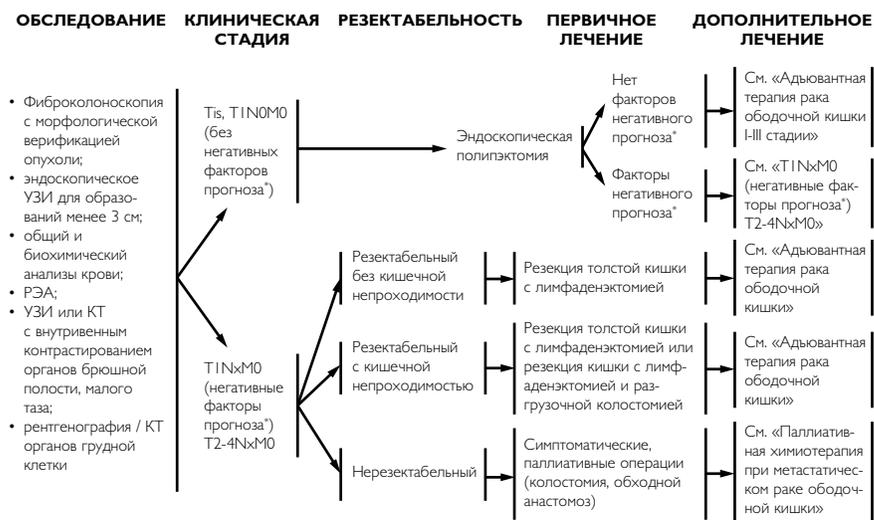
- определение РЭА каждые 3 месяца в течение первых 2 лет и далее каждые 6 месяцев в последующие 3 года; также в срок 12-18 месяцев после операции однократно выполняется КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза.

У пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания (стадия IIIВ, С, после R0-резекций печени или лёгких 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 метастатической 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 неметастатическом раке ободочной кишки.**



\* негативными прогностическими факторами раннего рака ободочной кишки являются: низкодифференцированная или слизистая аденокарцинома, лимфоваскулярная инвазия, стадия  $\geq T1sm1$ , поражение краёв резекции после эндоскопической полипэктомии, Haggitt>III.

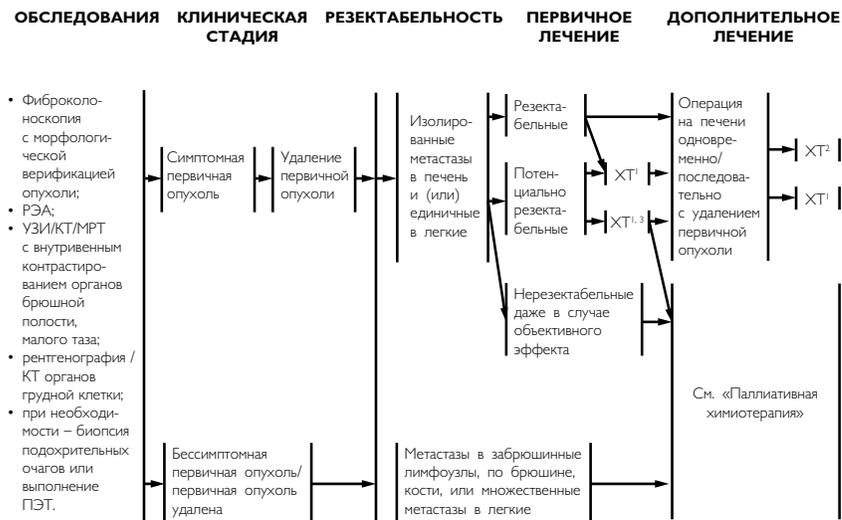
**Рисунок 2. Адювантная терапия рака ободочной кишки I-III стадии.**

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ СТАДИЯ	АДЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ	НАБЛЮДЕНИЕ
Tis, T1N0M0, T2N0M0 (I стадия)	Наблюдение	
T3N0M0, (без факторов риска*) (II стадия)		
T3-4N0M0, (с факторами риска*) (II стадия)	<p>Монотерапия фторпиримидинами</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-ФУ/ЛВ (режим Мейо, De Gramont)</li> <li>• капецитабин</li> </ul> <p style="text-align: center;">или</p> <p>Оксалиплатин с фторпиримидинами</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FOLFOX</li> <li>• XELOX</li> <li>• FLOX</li> </ul> <p style="text-align: center;">или</p> <p>Наблюдение</p>	<p>Наблюдение в течении 5 лет</p> <p><b>РЗА и физикальное обследование</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• каждые 3 месяца первые 2 года, далее каждые полгода.</li> </ul> <p><b>Колоноскопия</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• через 1 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> <p><b>УЗИ органов брюшной полости и малого таза</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• каждые 3-6 мес. первые 3 года в зависимости от риска прогрессирования, далее каждые 6 мес. до 5 лет.</li> </ul> <p><b>Рентгенография органов грудной клетки</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ежегодно.</li> </ul> <p><b>КТ органов грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• однократно в сроки 12-18 месяцев после операции</li> </ul>
Тлюбое N1-2M0, (III стадия)	<p>Оксалиплатин с фторпиримидинами</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FOLFOX</li> <li>• XELOX</li> <li>• FLOX</li> </ul> <p style="text-align: center;">или (при противопоказаниях к оксалиплатину)</p> <p>Монотерапия фторпиримидинами</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-ФУ/ЛВ (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.

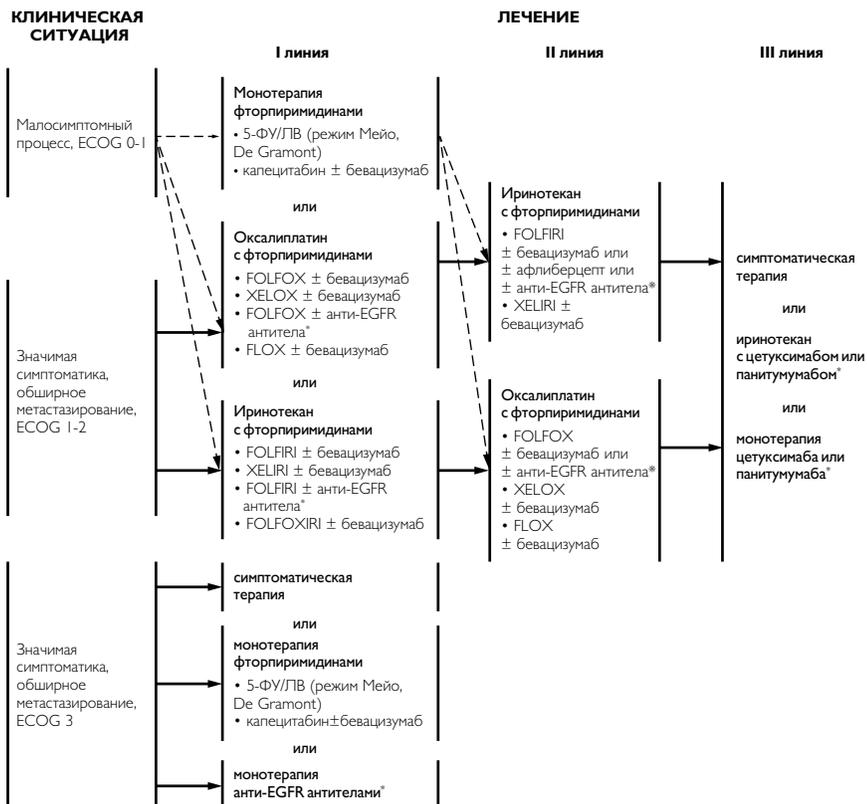
При наличии высокой микросателлитной нестабильности (MSI-H) при II стадии проведение адьювантной химиотерапии не показано.

**Рисунок 3. Обследование и планирование терапии при метастатическом раке ободочной кишки (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 ответа выше при тройном режиме FOLFOXIRI, но его токсичность требует осторожности в применении. К ХТ режимам возможно добавление таргетных препаратов, что повышает частоту полных циторедукций: цетуксимаба или панитумумаба при отсутствии мутации RAS (только с режимами FOLFIRI или FOLFOX, либо бевацизумаба к любым режимам вне зависимости от мутации RAS. Циторедуктивная операция должна осуществляться как только метастазы станут резектабельными. Общая продолжительность периоперационной химиотерапии должна составлять 6 месяцев.

**Рисунок 4. Паллиативная химиотерапия при метастатическом раке ободочной кишки.**



\* 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 первой линии 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). Во всех трех вариантах применение моноклональных антител рекомендуется до прогрессирования заболевания.