



**МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО
ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ
ОНКОЛОГИИ (ESMO)**

**Москва
2010**

Клинические рекомендации ESMO по необходимому уровню диагностики, адъювантной терапии и наблюдения при раке ободочной кишки

R. Labianca¹, B. Nordlinger², G. D. Beretta³, A. Brouquet⁴ & A. Cervantes⁵

¹Department of Medical Oncology, Ospedali Riuniti, Bergamo, Italy;

²Department of Digestive Surgery, Ambroise Paré Hospital, Boulogne, France;

³Department of Medical Oncology, Sant'Orsola–Fatebenefratelli Hospital, Brescia, Italy;

⁴Department of Surgery, Ambroise Paré Hospital, Boulogne, France;

⁵Department of Hematology and Medical Oncology, INCLIVA, University of Valencia, Valencia, Spain

Заболеваемость

- Рак ободочной и прямой кишки вместе занимают третье место в мире по частоте среди всех злокачественных опухолей. Рак ободочной кишки встречается чаще, чем рак прямой кишки: в популяции высокого риска соотношение составляет 2:1, тогда как при низком риске это соотношение приближается к 1:1.
- В Европе ежегодно регистрируется около 250 тыс. новых случаев заболевания, что составляет 9% от всех пациентов. Заболеваемость возрастает с ростом урбанизации и индустриализации и несколько выше в странах западной и северной Европы, чем в южных и восточных ее частях. В настоящее время отмечается рост заболеваемости в странах с низкой ее частотой, тогда как в государствах с исторически высокими показателями наметилась тенденция к ее снижению, в частности у молодых пациентов. У почти 70% больных заболевание диагностируется в возрасте свыше 65 лет, в то время как до 45 лет оно встречается крайне редко (2 x 100 тыс.).
- В Европе продолжительность жизни больных, с впервые выявленным заболеванием в 1995-1999гг. составила 72% (1-летняя) и 54% (5-летняя). 5-летняя выживаемость снижается с 63% до 49% среди молодых (15-45 лет) и стариков (старше 75 лет) соответственно. Улучшение продолжительности жизни больных фиксируется с конца 1970-х годов во всех странах.

Этиология и факторы риска

- Колоректальный рак в большинстве случаев является спорадической опухолью, наследственные формы составляют около 5-10%. Исследования среди детей иммигрантов из стран с низкой (например, Япония) в страны с высокой заболеваемостью (например, США) показали значительный рост заболеваемости колоректальным раком. На сегодняшний день наиболее важным экзогенным фактором, влияющим на возникновение колоректального рака, является диета. Недавно было установлено, что возникновение многих опухолей можно было бы предотвратить подходящей диетой.

Не связанные с диетой факторы

- Среди не связанных с диетой факторов, влияющих на развитие рака толстой кишки, наиболее важными являются курение, прием нестероидных противовоспалительных средств, некоторые сопутствующие заболевания и наследственная предрасположенность. Курение ассоциировано с развитием больших аденом кишки. Предполагается, что период от начала воздействия генотоксических веществ и развитием колоректального рака составляет около

30-40 лет. Считается, что один из пяти случаев колоректального рака в США обусловлен курением.

- Прием нестероидных противовоспалительных препаратов, в частности аспирин по данным трех рандомизированных исследований, достоверно снижает риск развития спорадических аденоматозных полипов [1, А]. В то же время у пациентов с наследственным аденоматозом этот эффект существенно ниже.
- Хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и неспецифический язвенный полип) увеличивают риск развития колоректального рака. В недавнем мета-анализе показано, что у пациентов с болезнью Крона колоректальный рак развивается в 2,59 (95% ДИ, 1,54-4,36) чаще, чем у здоровых людей. В другой работе была показана даже еще большая зависимость между неспецифическим язвенным колитом и колоректальным раком, особенно в случае панколита и анамнезе заболевания свыше 10 лет.
- Пациенты с имевшейся ранее злокачественной опухолью также имеют риск развития второй опухоли толстой кишки. Метаболический синдром (артериальная гипертензия, увеличение объема живота, гиперглицидемия, низкий уровень ЛПВП, сахарный диабет) также предрасполагает к развитию колоректального рака у мужчин, тогда как у женщин такой зависимости не выявлено. Применение гормонзаместительной терапии эстрогенами и прогестероном после менопаузы также уменьшают риск развития колоректального рака.

Генетические факторы

- Развитие колоректального рака генетически связано с полипозным или непипозным синдромами. Главным синдромом первой группы является семейный аденоматозный полипоз (FAP), связанный с потерей гена *FAP* (или по другому — *APC*).
- Синдром наследственного непипозного рака (HNPCC) ассоциирован с мутациями шести генов, отвечающих за репарацию ДНК (mismatch repair system). По данным Финского Ракового Регистра к возрасту 70 лет злокачественная колоректальная патология развилась у 82% носителей данных мутаций.

Скрининг

- Обнаружение аденоматозных полипов, на фоне которых развивается большинство опухолей, наряду с хорошим прогнозом при ранних стадиях делают колоректальный рак идеальным кандидатом для проведения скрининга.
- До сегодняшнего дня существовало две стратегии: анализ кала на скрытую кровь и эндоскопия. Первая методика изучалась в трех рандомизированных исследованиях, в которых продемонстрировала снижение смертности на 25% среди хотя бы однократно обследованных [1, А]. На основании этих данных комитет по профилактике рака Евросоюза рекомендует применение анализа кала на скрытую кровь, а в случае положительного результата — выполнение эндоскопического исследования.
- Скрининг должен быть предложен мужчинам и женщинам с 50 лет и продолжаться с интервалом в 1-2 года до 74 лет [А].

Диагноз

- Диагноз может быть установлен при обращении пациентов с симптомами заболевания либо при скрининге. Так как для начальных стадий рака толстой кишки характерно полное отсутствие либо скудная специфическая симптоматика (изменение стула, общий дискомфорт в животе, необъяснимая потеря веса, повышенная усталость), то крайне необходимо диагностировать ранние опухоли при скрининговых программах.

- Эндоскопия является главным диагностическим методом. Ирригоскопия применяется в качестве дополнения к колоноскопии в случаях, когда по анатомическим причинам не удастся осмотреть правую половину кишечника, либо у пациентов крайне высокого риска с множественными аденомами. Дополнительные методики могут улучшить результаты: виртуальная колоноскопия способна более точно визуализировать локализацию опухоли, что особенно полезно в планировании лапароскопической резекции кишки. Кроме того данный метод способен выявить вторичные опухоли и аденомы у пациентов со stenoziruyushchimi опухольями дистальных отделов толстой кишки, делающими невозможными эндоскопическую визуализацию [IV].
- Позитрон эмиссионная томография (ПЭТ) может быть полезна в идентификации отдаленных метастазов, однако ее выполнение на момент постановки диагноза не рекомендуется, так в большинстве случаев не меняет лечебной тактики [III].
- Наибольшую диагностическую проблему представляет выявление диссеминации по брюшине.
- Активно изучалась и возможность применения серологических маркеров для ранней диагностики колоректального рака. Наиболее изученным является раково-эмбриональный антиген (РЭА), который бывает полезен в предоперационном стадировании и наблюдении за больными после лечения. Если использовать уровень РЭА 2,5 нг/мл как верхнюю границу нормы, то маркер оказывается повышенным у 36% больных с Dukes A и B, у 74% при Dukes C и у 83% при Dukes D.

Стадирование

- Стадирование осуществляется в соответствие с классификацией TNM. Данная классификация включает в клиническую классификацию, осуществляемую на основании предоперационного обследования (сTNM), и послеоперационную — pTNM.

Таблица №1. Стадирование больных раком ободочной кишки.

TNM	Стадия	Распространенность	5-летняя общая выживаемость
T _{is} N ₀ M ₀	0	Carcinoma <i>in situ</i>	~ 100 %
T1 N ₀ M ₀	I	Слизистая или подслизистая	> 90 %
T2 N ₀ M ₀	I	Собственная мышечная оболочка	>85 %
T3 N ₀ M ₀	II	Брюшина/ткани вокруг кишки	>80%
T4 N ₀ M ₀	II	Перфорация или инвазия в другие органы	72%
T1-2 N1 M ₀	IIIA	≤3 пораженных лимфоузлов	60 - 83 %
T3-4 N1 M ₀	IIIB	≤3 пораженных лимфоузлов	
T1-4 N2 M ₀	IIIC	≥ 4 пораженных лимфоузлов	
Любые T/N M1	IV	Отдаленные метастазы	< 10 %

- Стадирование позволяет получить информацию, необходимую для выбора адекватного лечения и отбора больных с операбельными солитарными метастазами в печень или легкое.
- Предоперационное обследование включает в себя: физикальный осмотр, общий и биохимический анализы крови с оценкой функции почек и печени, определение уровня РЭА, рентгенография органов грудной клетки, КТ органов брюшной полости (хотя рентгенография органов грудной клетки и УЗИ органов брюшной полости также вполне достаточно), колоноскопия. Если предоперационно из-за опухолевого стеноза осмотреть всю ободочную кишку не удалось, колоноскопии следует повторить после операции. МРТ органов малого таза чаще всего выполняется для стадирования рака прямой кишки. ПЭТ может быть полезна для пациентов с изолированным поражением печени перед хирургическим лечением для исключения метастазов в других органах.
- *Операционное стадирование.* Во время операции оценивается печень, регионарные лимфоузлы, прорастание опухоли стенки кишки и вращение в окружающие структуры. Для адекватного pN стадирования необходимо исследование не менее 12-14 лимфоузлов. Это особенно важно для II стадии, где прогноз четко зависит от числа исследованных лимфоузлов. Интраоперационное УЗИ печени наиболее точно в диагностике метастазов в печень: occultные метастазы обнаруживаются у 15% больных, а у 5% являются солитарными и могут быть легко резецированы.

Факторы прогноза

- Прогноз при колоректальном раке четко зависит от глубины опухолевой инвазии (параметр T) и статуса регионарных лимфоузлов. Дополнительными прогностическими факторами являются дифференцировка, микроскопическая сосудистая или лимфатическая инвазия, лимфоцитарная инфильтрация опухоли, вовлечение краев резекции, что не отражается в классификации Dukes и TNM.
- Много других потенциальных факторов находится в стадии изучения, такие как p53, k-ras, bcl-2, TGF- α , EGF, пролиферативный индекс и анеуплоидность. Кишечная непроходимость, перфорация опухоли, повышенные уровни РЭА и Ca 19.9 также являются негативными клиническими прогностическими факторами.

План лечения в зависимости от стадии болезни

Лечение малигнизированных полипов

- Во всех возможных случаях необходимо стремиться к полному удалению полипа. Наличие инвазивной карциномы в полипе требует тщательного патоморфологического изучения на предмет наличия факторов риска развития рецидива. К таковым относятся лимфатическая или венозная инвазия, низкая степень дифференцировки, 4-й уровень инвазии (в субмукозу стенки кишки под полипом), позитивные края резекции. Хотя последние два фактора и являются наиболее значимыми, их отсутствие не всегда позволяет исключить в будущем развития рецидива. Было предложено множество систем, позволяющих классифицировать агрессивность полипов, например, степень инвазии субмукозы, инвазия в ножку или абсолютная толщина инвазивного компонента глубже собственной мышечной пластинки слизистой оболочки.
- Если присутствуют неблагоприятные гистологические факторы у пациента, потенциально способного легко перенести операцию, показана резекция кишки.

- При локализации карциномы в головке полипа на ножке и в отсутствие факторов риска, вероятность прогрессирования болезни минимальна. В случае инвазии ножки, но с четкими негативными краями резекции и в отсутствие факторов риска достаточно одной полипэктомии. В то же время наличие любого инвазивного компонента в плоском полипе (без ножки) должно стадироваться как 4-й уровень инвазии, что требует выполнения резекции кишки.

Локализованная опухоль

- Задачей хирургического лечения является широкое иссечение сегмента толстой кишки вместе с лимфатическим коллектором. Объем резекции определяется особенностями кровоснабжения и распределением лимфатических узлов, но не менее 5 см от обеих сторон опухоли. Лапароскопические вмешательства могут безопасно выполняться при раке толстой кишки, особенно при левосторонней локализации опухоли [I]. В то же время при правосторонней локализации чаще требуется дополнительно выполнять лапаротомии для ручного наложения анастомоза [IV]. Отдаленные результаты лапароскопических и открытых резекций толстой кишки схожи [I]. Преимуществами лапароскопии являются меньший болевой синдром, меньшее пребывание в стационаре и снижение продолжительности пареза кишечника [II].
- Опухоли кишки, осложненные развитием кишечной непроходимости, могут оперироваться в два этапа (наложение колостомы и позже выполнение резекции). Как вариант возможно выполнение и одномоментной операции в виде субтотальной колэктомии с наложением илеоректального анастомоза, либо сегментарной резекции кишки после ее интраоперационного лаважа [III]. Эндоскопическое стентирование опухоли дистальной части толстой кишки позволяет в ряде случаев разрешить кишечную непроходимость и позже выполнить одноэтапную операцию. Обструктивные опухоли правосторонней локализации могут быть прооперированы с одномоментным наложением анастомоза [IV].

Стадия 0 (Tis N0 M0, T1 N0 M0)

- Возможны следующие варианты лечения:
 - 1). Локальная эксцизия или полипэктомия;
 - 2). Сегментарная резекция

Стадия I (T2 N0 M0)

- Широкая резекция с наложением анастомоза.

Стадия II (T3 N0 M0, T4N0M0)

- Широкая резекция с наложением анастомоза. При наличии хотя бы одного из упоминавшихся выше факторов риска возможно проведение адъювантной химиотерапии [II, B]. Оптимальным также представляется участие таких пациентов в клинических исследованиях.

Стадия III (любая T, N1M0, любая T, N2M0)

- Широкая резекция с наложением анастомоза. После операции стандартом является проведение адъювантной химиотерапии комбинацией оксалиплатина и фторпиримидина — режимы FOLFOX или FLOX [I,A]. При противопоказаниях к применению оксалиплатина возможна монотерапия фторпиримидинами в виде длительных инфузий 5-фторурацила (режимы DeGramont или AIO), либо приема капецитабина [I,A]. Успех режимов с оксалиплатином был продемонстрирован в двух рандомизированных исследованиях — MOSAIC и NSABP C-07. В первом из них применение режима FOLFOX позволило снизить

на 23% риск развития рецидива заболевания по сравнению с одним инфузионным лейковорином и 5-фторурацилом, а абсолютный выигрыш в 6-летней общей выживаемости при III стадии составил 4,2%. Во втором исследовании применялся режим FLOX, в котором применялся еженедельный струйный 5-фторурацил. При схожем с MOSAIC снижении риска рецидива, комбинация FLOX значительно чаще осложнялась диареей 3-4 степени. Поэтому в настоящее время режим 12 курсов FOLFOX стали стандартом терапии III стадии рака толстой кишки [A].

- В исследовании X-ACT при III стадии сравнивались монотерапия капецитабином и струйный 5-фторурацил с лейковорином, в котором капецитабин показал свое преимущество в отношении токсичности и общей стоимости лечения [I].
- Режим капецитабина и оксалиплатина в рамках исследования XELOXA сравнивался со струйным 5-фторурацилом/лейковорином (режим Мейо или клиники Roswell Park). Предварительные данные сообщены только в абстрактном виде, но свидетельствуют о достоверном улучшении безрецидивной выживаемости и, в целом, меньшей токсичности режима XELOX.
- В трех рандомизированных исследованиях в качестве адъювантной терапии изучались режимы с включением иринотекана. Во всех них не было продемонстрировано улучшение результатов по сравнению с одними фторпиримидинами.
- В двух рандомизированных исследованиях — NSABP C-08 и INT NO 147 к стандартному режиму FOLFOX добавлялись бевацизумаб и цетуксимаб соответственно. В обоих из них это не привело к улучшению отдаленных результатов и поэтому применение моноклональных антител в адъювантной терапии рака толстой кишки в настоящее время не рекомендуется.
- В настоящее время в ряде рандомизированных исследований исследуется возможность сокращения продолжительности адъювантной терапии с 6 до 3 месяцев, а также значение молекулярных факторов, позволяющих индивидуализировать ее назначение.

Наблюдение

- Задачей наблюдения является раннее обнаружение рецидива заболевания. Однако это имеет клинический смысл лишь в случае, когда это приводит к улучшению общей выживаемости. В последние годы в четырех системных обзорах было показано, что более интенсивное наблюдение приводит к улучшению общей выживаемости на 7-13% [I]. Это, главным образом, было обусловлено ранней диагностикой местных рецидивов и изолированных метастазов в печень, что позволяло чаще выполнять радикальные хирургические вмешательства.
- Кроме жалоб и физикального обследования следующие обследования рекомендуются больным, которым в случае рецидива болезни будет проводиться терапия:
 - УЗИ печени каждые 6 месяцев в течение первых 3 лет, далее ежегодно на 4-й и 5-й год после операции. У больных с высоким риском рецидива заболевания рекомендуется проведение КТ органов грудной клетки и брюшной полости каждые 6 месяцев на протяжении 3 лет [II, V].
 - Колоноскопия выполняется после первого года наблюдения и далее каждые 3-5 лет с целью выявления метахронной опухоли или резекции обнаруженных полипов толстой кишки [III, V].
 - Рентгенография органов грудной клетки имеет низкую специфичность, тем не менее, рекомендуется ежегодно в течение 5 лет.
 - Определение РЭА каждые 3-6 месяцев в течение первых 3 лет и каждые 6-12 месяцев на 4- и 5-м годах даже в случаях, если исходно перед операцией он не был повышен [II, V].

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J. *Cancer incidence in five continents*. Lyon: International Agency for Research on Cancer Vol. VIII. IARC Scientific Publications No. 155, 2002.
2. Berrino F, De Angelis R, Sant M et al. *Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995–99: results of the EURO CARE-4 study*. *Lancet Oncol* 2007; 8: 773–783.
3. WCRF-AICR. *Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective*. Washington DC: AICR 2007.
4. Asano TK, McLeod RS. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and aspirin for the prevention of colorectal adenomas and cancer: a systematic review*. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 665–673.
5. von Roon AC, Reese G, Teare J et al. *The risk of cancer in patients with Crohns disease*. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 839–855.
6. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. *The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis*. *Gut* 2001; 48: 526–535.
7. Ahmed RL, Schmitz KH, Anderson KE et al. *The metabolic syndrome and risk of incident colorectal cancer*. *Cancer* 2006; 107: 28–36.
8. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C et al. *Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women*. *N Engl J Med* 2004; 350: 991–1004.
9. Stewart BW, Kleihus P (eds): *World Cancer Report*. Lyon: IARC Press 2003.
10. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E et al. *Cancer risk in mutation carriers of DNAmismatch-repair genes*. *Int J Cancer* 1999; 81: 214–218.
11. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24; (1): CD001216 *Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Haemocult*.
12. *Accp Advisory Committee on Cancer Prevention. Recommendations on cancer screening in the European union*. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1473–1478.
13. Winawer S, Fletcher R, Rex D et al. *Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale—update based on new evidence*. *Gastroenterology* 2003; 124: 544–560.
14. Mainenti PP, Romano M, Imbriaco M et al. *Added value of CT colonography after a positive conventional colonoscopy: impact on treatment strategy*. *Abdom Imaging* 2005; 30: 42–47.
15. Copel L, Sosna J, Kruskal JB et al. *CT colonography in 546 patients with incomplete colonoscopy*. *Radiology* 2007; 244: 471–478.
16. Furukawa H, Ikuma H, Seki A et al. *Positron emission tomography scanning is not superior to whole body multidetector helical computed tomography in the preoperative staging of colorectal cancer*. *Gut* 2006; 55: 1007–1011.
17. González-Moreno S, González-Bayó n L, Ortega-Pé rez G et al. *Imaging of peritoneal carcinomatosis*. *Cancer* 2009; 15: 184–189.
18. Van Cutsem E, Dicato M, Wils J et al. *Adjuvant treatment of colorectal cancer (Current expert opinion derived from the Third International Conference on Perspectives in Colorectal Cancer, Dublin, 2001)*. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1429–1431.
19. Busch OR, Hop WC, Hoyneck VPM et al. *Blood transfusions and prognosis in colorectal cancer*. *N Engl J Med* 1993; 328: 1372–1376.
20. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ et al. *Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer*. *N Engl J Med* 2003; 349: 247–257.
21. Sargent D, Marsoni S, Thibodeau SN et al. *Confirmation of deficient mismatch repair (dMMR) as a predictive marker for lack of benefit from 5-FU based chemotherapy in stage II and III colon cancer (CC). A pooled molecular reanalysis of randomized chemotherapy trials*. *Proc ASCO* 2008; 26: 4008.
22. Tejpar S et al. *ASCO* 2009.
23. Bertagnolli MM, Niedzwiecki D, Compton CC et al. *Microsatellite instability predicts improved response to adjuvant therapy with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in stage III colon cancer: Cancer and Leukemia Group B Protocol 89803*. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1814–1821.
24. Sargent D, Goldberg RM, Jacobson SD et al. *A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients*. *N Engl J Med* 2001; 345: 1091–1097.
25. Cready Mc et al. *ASCO* 2009.
26. Weiser MR, Landmann RG, Kattan MW et al. *Individualized prediction of colon cancer recurrence using a nomogram*. *J Clin Oncol* 2008; 26: 380–385.
27. *Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer*. *N Engl J Med* 2004; 350: 2050–2059.
28. Hewett PJ, Allardyce RA, Bagshaw PF et al. *Short-term outcomes of the Australasian randomized clinical study comparing laparoscopic and conventional open surgical treatments for colon cancer: the ALCCaS trial*. *Ann Surg* 2008; 248: 728–738.

29. Single-stage treatment for malignant left-sided colonic obstruction: a prospective randomized clinical trial comparing subtotal colectomy with segmental resection following intraoperative irrigation. The SCOTIA Study Group. *Subtotal Colectomy versus On-table Irrigation and Anastomosis*. *Br J Surg* 1995; 82: 1622–1627.
30. Ng KC, Law WL, Lee YM et al. Self-expanding metallic stent as a bridge to surgery versus emergency resection for obstructing left-sided colorectal cancer: a case-matched study. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 798–803.
31. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343–2351.
32. Andre T, Boni C, Navarro M et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3109–3116.
33. Wolmark N, Wieand HS, Kuebler JP et al. A phase III trial comparing FULV to FULV + oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-07. *Proc ASCO* 2005; 23: 16.
34. Twelves C, Wong A, Nowacki MP et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2696–2704.
35. Schmol HJ, Cartwright T, Taberero J et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol* 2007; 25: 102–109.
36. Schmol HJ...XELOXA...*Proc ESMO* 2009.
37. Saltz L, Niedzwiecki D, Hollis D et al. Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin (IFL) versus fluorouracil/leucovorin alone (FL) in stage III colon cancer (intergroup trial CALGB C89803). *Proc ASCO* 2004; 22: 245.
38. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC 3. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3117–3125.
39. Ychou M, Raoul JL, Douillard JY et al. A phase III randomized trial of LV5FU2 + irinotecan versus 5LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD 9802). *Ann Oncol* 2009; 20: 674–680.
40. Wolmark N et al. *ASCO* 2009.
41. Schoemaker D, Black R, Giles L et al. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 1998; 114: 7–14.
42. Makela JT, Laitinen SO, Kairaluoma MI. Five-year follow up after radical surgery for colorectal cancer. Results of a prospective randomized trial. *Arch Surg* 1995; 130: 1062–1067.
43. Ohlsson B, Breland U, Ekberg H et al. Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma. Randomized comparison with no follow-up. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 619–626.
44. Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fenger C et al. A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 1997; 84: 666–669.
45. Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J et al. Followup of patients with colorectal cancer. A metaanalysis. *Ann Surg* 1994; 219: 174–182.
46. Rosen M, Chan L, Beart RW et al. Followup of colorectal cancer: a metaanalysis. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1116–1126.
47. Renehan AG, Egger M, Saunders MP et al. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and metaanalysis of randomised trials. *BMJ* 2002; 324: 813.
48. Figueredo A, Rumble RB, Maroun J et al. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. *BMC Cancer* 2003; 3: 26.
49. Jeffery GM, Hickey BE, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for nonmetastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 CD002200.
50. Tjandra JJ, Chan MKY. Follow-up after curative resection of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1783–1799.
51. Renehan AG, Egger M, Saunders MP et al. Mechanisms of improved survival from intensive follow-up in colorectal cancer: a hypothesis. *Br J Cancer* 2005; 92: 430–433.
52. Gan S, Wilson K, Hollington P. Surveillance of patients following surgery with curative intent for colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3816–3823.
53. Chau I, Allen MJ, Cunningham D et al. The value of routine serum carcinoembryonic antigen measurement and computed tomography in the surveillance of patients after adjuvant chemotherapy for colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1420–1429.
54. Rex DK, Kahi CJ, Levin B et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: A consensus update by the American Cancer Society and US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2006; 130: 1865–1871.
55. Sargent DJ, Patiyl S, Yothers G et al. End points for colon cancer adjuvant trials: observations and recommendations based on individual patient data from 20,898 patients enrolled onto 18 randomized trials from the ACCENT Group. *J Clin Oncol* 2007; 29: 4569–4574.

56. Desch C, Benson A, Somerfield M et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8512–8519.
57. Van Cutsem E, Oliveira J. Primary colon cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow up. *Ann Oncol* 2009; 20 (Suppl 4): iv49–iv50.
58. Tsikitis VL, Malireddy K, Gree EA et al. Postoperative surveillance recommendations for early stage colon cancer based on results from the clinical outcomes of surgical therapy trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3671–3676.
59. Tejpar S, Bosman F, Delorenzi M et al. Microsatellite instability (MSI) in stage II and III colon cancer treated with 5FU-LV or 5FU-LV and irinotecan (PETACC 3-EORTC 40993-SAKK 60/00 trial). *Proc ASCO* 2009. *J Clin Oncol* 2009 27 (15 suppl): 27 Abstr 4001.
60. Meyerhardt JA, Jackson McCleary N, Niedzwiecki D. Impact of age and comorbidities on treatment effect, tolerance, and toxicity in metastatic colorectal cancer (mCRC) patients treated on CALGB 80203. *Proc ASCO* 2009. *J Clin Oncol* 2009; 27 (15 suppl): Abstr 4038.
61. Haller D, Taberero J, Maroun J et al. First efficacy findings from a randomized phase III trial of capecitabine + oxaliplatin vs. bolus 5-FU/LV for stage III colon cancer (NO16968/XELOXA study). *Proc ESMO. European Journal of Cancer Supplements* 2009 2009; 7(3): 4 (Abstr 5LBA).
62. Wolmark N, Yothers G, OConnell MJ et al. A phase III trial comparing mFOLFOX6 to mFOLFOX6 plus bevacizumab in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-08. *Proc ASCO* 2009. *J Clin Oncol* 2009; 27 (15 suppl): Abstr LBA4.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: апрель 2002 г.

Обновленная версия: январь 2010 г.

Перевод с английского: к.м.н. А. А. Трякин