



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

**Москва
2010**

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при раке прямой кишки

B. Glimelius¹, L. Pahlman² & A. Cervantes³

¹*Department of Oncology, Radiology and Clinical Immunology;*

²*Department of Surgical Science, Akademiska Sjukhuset, University of Uppsala, Uppsala, Sweden;*

³*Department of Hematology and Medical Oncology, INCLIVA, University of Valencia, Valencia, Spain*

Заблеваемость

- Частота случаев рака прямой кишки в Европе составляет около 35% от всех случаев колоректального рака, т.е. 15-25 случаев на 100 тыс. чел. в год. Смертность от этой патологии составляет 4-10 случаев на 100 тыс. чел. в год, являясь более низкой среди женщин.

Диагностика

- Диагноз базируется на данных осмотра прямой кишки с помощью ректоскопа с биопсией и морфологическим исследованием биоптата. Опухоли, локализующиеся на расстоянии ≤ 15 см от ануса, классифицируются как ректальные, а расположенные проксимальнее - как опухоли толстой кишки.

Стадирование и факторы риска

- При определении стадии должны быть известны подробная история заболевания, данные физикального обследования, общий и биохимический (с определением функции печени и почек) анализы крови, карциноэмбриональный антиген (РЭА), R-графия (или КТ) органов грудной клетки, КТ или МРТ или УЗИ органов брюшной полости.
- Эндоскопическое УЗИ (при небольших опухолях — pT1 – T2) или МРТ (для всех опухолей) рекомендуются для отбора больных, нуждающихся в предоперационном лечении [III, B]. Необходима полная колоноскопия до или после операции.
- Гистопатологическое исследование должно отражать информацию о проксимальных, дистальных и латеральных краях резекции — circumferential resection margin (CRM), а также о регионарных лимфатических узлах (рекомендуется исследование, по меньшей мере, 12 лимфатических узлов). В морфологическом заключении должна указываться степень дифференцировки опухоли, а также наличие сосудистой и периневральной инвазии [III, A].
- При стадировании необходимо пользоваться системой TNM. 5-я версия от 1997 года предпочтительнее 6-й (2002) и 7-й (2010) версий, так как в последних классификациях имеется значительная субъективная вариабельность в установлении II и III стадий. В то же время необходимо дальнейшее подразделение ряда признаков, в частности — cT3, как это представлено в таблице 1. Опухоли T1 также могут быть классифицированы по Haggitt (если возникли в аденоме на ножке), либо по sm (если развились в плоской аденоме). Обе системы могут несоответствовать друг другу. Уровень инвазии в субмукозу (sm) предсказывает риск поражения регионарных лимфоузлов и позволяет определять вариант хирургического лечения [III, B].

Таблица №1. Классификация TNM (5-я версия, 1997 год).

| TNM | Стадия | Распространение |
|---|---------------|---|
| $T_{is}N_0M_0$ | 0 | Карцинома in situ |
| $T_1N_0M_0$ | I | Субмукозный слой |
| $T_2N_0M_0$ | I | Собственный мышечный слой |
| $T_3N_0M_0$ T_{3A} T_{3B} T_{3C} T_{3D} | IIA | Субсерозный слой/периректальные ткани Инвазия < 1 мм Инвазия 1-5 мм Инвазия 5-15 мм Инвазия > 15 мм |
| $T_4N_0M_0$ | IIIB | Перфорация в периректальные ткани или инвазия других органов |
| $T_{1-2}N_1M_0$ | IIIA | Вовлечение 1-3 регионарных лимфоузлов |
| $T_{3-4}N_1M_0$ | IIIB | Вовлечение 1-3 регионарных лимфоузлов |
| $T_{1-4}N_2M_0$ | IIIC | Вовлечение ≥ 4 регионарных лимфоузлов |
| $T_{1-4}N_{1-2}M_1$ | IV | Отдаленные метастазы |

Таблица №2. Классификация Haggitt для T1 опухолей, развившихся в аденоматозных полипах на ножке.

| Уровень инвазии | |
|------------------------|---------------------------------|
| 0 | Отсутствие инвазивной карциномы |
| 1 | Инвазия в головку полипа |
| 2 | Инвазия в шейку полипа |
| 3 | Инвазия в ножку полипа |
| 4 | Инвазия в основание полипа |

Таблица №3. Классификация для T1 опухолей, основанная на глубине инвазии в подслизистый слой.

| | |
|----|---------------|
| sm | |
| 1 | Верхняя треть |
| 2 | Средняя треть |
| 3 | Нижняя треть |

Лечение

Локальные стадии

Общая стратегия

- Важной задачей лечения является максимально возможное снижение риска развития локального рецидива (желательно до <5%) при минимальной острой

и отсроченной токсичности. Это возможно в большинстве случаев. Однако около 10% больных имеют фиксированные местно-распространенные нерезектабельные опухоли. Другой задачей лечения является сохранение функции сфинктера.

Необходимость контроль качества лечения

- Лечение рака прямой кишки требует большого опыта и квалификации и должно осуществляться мультидисциплинарной группой. Важными составляющими контроля качества лечения являются грамотное патоморфологическое исследование и длительное наблюдение за больными, включая аспекты качества жизни.

Выбор терапии в зависимости от стадии заболевания

- С практической точки зрения все раки прямой кишки могут быть разделены на четыре группы: очень ранние (некоторые cT1), ранние (cT1-2, некоторые cT3), более распространенные (cT3, некоторые cT4) и местно распространенные (cT4). Другими факторами являются высота опухоли, близость к CRM, cN-статус, сосудистая и перинеуральная инвазия.
- В клинической практике и многих исследованиях к термину «местно распространенный» часто относят менее распространенные «промежуточного риска» опухоли, что не совсем правомерно.

Очень ранние опухоли/малигнизированные полипы (Haggit 1-3, T1 sm1 (-2?) N0).

- Адекватным подходом является трансанальная эндоскопическая резекция [III, A]. Вмешательство должно быть радикальным (R0), отсутствовать сосудистая инвазия и низкодифференцированная опухоль. Также, в случае более глубокой инфильтрации в подслизистый слой (Haggit 4, T1 sm2 (-3?) или T2 опухоли риск поражения регионарных лимфоузлов составляет $\geq 10\%$, что требует назначения послеоперационной химиолучевой терапии [III, B] либо, что безопаснее, выполнение «большой» операции (с полным удалением мезоректальной клетчатки — TME) [II, A]. Если данные факторы высокого риска известны исходно, но имеется необходимость в выполнении трансанальной резекции, показано проведение предоперационной химиолучевой терапии [III, B].
- Альтернативой трансанальной резекции (одной или в комбинации с химиолучевой терапией) может быть локальная лучевая терапия в виде брахитерапии или контактного облучения (техника Papillon) [III, C]. Однако данная методика пока рассматривается как экспериментальная.

Ранние опухоли (cT1–2, некоторые ранние cT3, N0 [cT3a(-b) без поражения CRM (CRM-) по данным МРТ]).

- При локализации опухоли выше леваторов достаточно одного хирургического лечения с техникой TME [II, A], т.к. риск местного рецидива минимален. Роль TME для опухолей верхней трети прямой кишки до сих пор четко не определена. Однако дистальная граница резекции должна быть не менее 5 см.

При более распространенных опухолях (большинство T3(b)c+ без вовлечения CRM (CRM-) по данным МРТ, некоторые T4 [прорастание влагалища или брюшины], N+) показано проведение предоперационной лучевой терапии с последующей TME, что снижает риск развития местного рецидива [I; A].

- Предоперационная лучевая терапия (СОД 25 Гр, РОД 5 Гр) с последующим немедленным оперативным вмешательством удобна, проста в исполнении и малотоксична [I, A]. При низкой локализации опухоли данный подход рекомендуется даже при менее распространенных опухолях по данным МРТ (cT2), так

как расстояние до мезоректальной фасции здесь мало. Равноэффективной, но более сложной альтернативой [II;A] является предоперационная лучевая терапия (СОД 46-50Гр, РОД 1,8-2Гр) в самостоятельном виде или (предпочтительное) с добавлением 5-фторурацила (струйно, длительные инфузии или прием капецитабина внутрь) [III;A].

- Добавление оксалиплатина приводит к увеличению токсичности, но не эффективности, что не позволяет рекомендовать к применению в рутинной практики. В любом случае, учитывая большую эффективность и меньшую токсичность, предоперационное лечение является более предпочтительным, чем послеоперационное [I,A].

При местнораспространенных, зачастую первично нерезектабельных случаях (Т3 СЯМ+, Т4), показано проведение предоперационной химиолучевой терапии (СОД 50,4 Гр, РОД 1,8 Гр с химиотерапией на основе фторурацила [II;A].

- Хирургическое лечение выполняется через 6-8 недель после завершения химиолучевого лечения. У пожилых (>80 лет) или очень ослабленных пациентов альтернативой является проведение короткого курса лучевой терапии (5 дней по 5 Гр) с последующим хирургическим лечением через 8 недель может быть опцией, хотя и еще не до конца изученной [IV, A].

Полное удаление мезоректальной клетчатки (ТМЕ).

- ТМЕ в наши дни стала стандартом хирургического вмешательства и подразумевает под собой удаление всей мезоректальной клетчатки и лимфоузлов. В редких случаях ТМЕ может быть вариантом лечения при Т1 или у ослабленных больных с более распространенными опухолями. Критично, чтобы во время операции не было повреждения фасции, окружающей мезоректум, т.к. это повышает риск местного рецидива.

Органосохранный подход

- Кроме ранних опухолей, которые могут быть вылечены одной трансанальной резекцией, в лечении более распространенных процессов для уменьшения первичной опухоли все чаще применяется предоперационная химиолучевая терапия. После химиолучевой терапии выполняются множественные биопсии. В случае достижения рСR пациенты остаются под частым наблюдением на протяжении не менее 5 лет. Несмотря на привлекательность такого подхода, данное лечение не изучалось в контролируемых проспективных исследованиях [IV, D].

Оценка эффективности предоперационной химиолучевой и лучевой терапии.

- Оценка эффективности предоперационной химиолучевой терапии несет важную информацию, необходимую для прогнозирования объема хирургического вмешательства и определения показаний к послеоперационной химиотерапии. В то же время нет большого опыта в применении МРТ и ПЭТ-КТ с целью рестадирования. Уменьшение опухоли по данным МРТ может маскироваться увеличением фиброза. Поэтому в настоящее время еще нет убедительных данных, поддерживающих изменение объема хирургии в зависимости от результатов рестадирования [IV, C].

Объем и дозы лучевой терапии

- Цели лучевой терапии при раке прямой кишки зависят от стадии заболевания: снизить риск развития рецидива при операбельных местнораспространенных опухолях и позволить выполнить хирургическое вмешательство при истинных неоперабельных местнораспространенных опухолях. На ложе опухоли обычно дополнительно подводится 4-6 Гр за две-четыре фракции. Оптимальная

суммарная доза точно не известна, но считается, что в комбинации с фторпиримидинами она должна составлять не менее 46Гр при стандартном фракционировании [III, A].

- Наибольшее число местных рецидивов локализуется в мезоректальной клетчатке, поэтому она обязательно должна включаться в клинический объем облучения (clinical target volume — СТВ). Исключением могут быть высоко расположенные опухоли, где вполне достаточно расширить поле на 5-6 см дистальнее опухоли. Кроме лимфоузлов мезоректальной клетчатки в СТВ включаются пресакральные узлы вместе с верхней прямокишечной артерией вплоть до уровня S1-2 и лимфоузлы вдоль внутренних подвздошных артерий вплоть до уровня бифуркации или уровня S1-2.
- При опухолях, локализующихся во внебрюшинной части прямой кишки (ниже 9-12см от анального канала) необходимо облучать и латеральные лимфоузлы вдоль нижних прямокишечных и обтураторных артерий, внутренние подвздошные лимфоузлы вплоть до бифуркации общей подвздошной артерии. Риск поражения «латеральных» лимфоузлов плохо изучен в Западной популяции, однако исследования из Азии свидетельствуют о низкой частоте метастазирования pT1-2 опухолях нижне- и среднеампулярного отдела, а также при расположении опухоли в верхнеампулярном отделе независимо от стадии T.
- Наружные подвздошные лимфоузлы включаются в поля облучения только в случаях прорастания в органы, расположенные кпереди — мочевого пузыря, простаты, органы женской репродуктивной системы.
- Fossae ischiorectalis облучается только при поражении леватора, внутреннего или наружного сфинктера.
- Паховые лимфоузлы необходимо облучать при прорастании опухоли ниже зубчатой линии.
- Если поражение регионарных лимфоузлов определяется по данным обследования, необходимо помнить о возможности ретроградного метастазирования, что может потребовать расширения СТВ.

Послеоперационная химиолучевая терапия

- Послеоперационная лучевая терапия (СОД 50,4 Гр, РОД 1,8 Гр) с одновременной химиотерапией на основе 5-фторурацила, учитывая меньшую эффективность и большую токсичность, в настоящее время не проводится. Тем не менее, она показана всем больным с pT3-4 или N+, с наличием опухолевых клеток по краю резекции, при перфорации в зоне опухоли, а также во всех иных случаях повышенного риска рецидива, если не проводилась предоперационная лучевая терапия [I;A].
- Как и при раке ободочной кишки адъювантная химиотерапия показана больным III стадией (или II стадией с высоким риском рецидива), хотя по — прежнему недостаточно убедительных доказательств о ее достаточной эффективности при раке прямой кишки [III,A]. Эффективность адъювантной химиотерапии, по-видимому, ниже у пациентов, не ответивших на предоперационную химиолучевую терапию [IV;A].

Местные рецидивы

- Больные с местными рецидивами, если лучевая терапия не проводилась на этапе первичного лечения, должны получать предоперационную химиолучевую терапию [II;A]. У ранее облученных пациентов необходимо рассмотреть вопрос о возможности проведения дополнительной лучевой терапии (дистанционной или интраоперационной) [IV,D]. Попытка радикального хирургического вмешательства должна быть предпринята через 6-8 недель после лучевой терапии [II,A].

- В неоперабельных случаях, если ранее уже была проведена лучевая терапия, возможно проведение системной химиотерапии [I,A].

Диссеминированные формы заболевания

- В случае первично диссеминированного заболевания (синхронные метастазы) до сих пор остается малоизученным вопрос об оптимальной последовательности локального и системного лечения. Возраст, сопутствующие заболевания, пожелания пациента, распространенность первичного и метастатического процесса должны учитываться при выборе режима.
- В отдельных случаях лечение может включать хирургическое удаление резектабельных печеночных или легочных метастазов [III,A]. Другие хирургические и стентирующие процедуры [III,A], а также лучевая терапия должны рассматриваться в качестве паллиативных мероприятий [II,A].
- Первая линия паллиативной химиотерапии должна быть начата как можно раньше и включать 5-фторурацил/лейковорин в комбинации с другими препаратами, в частности с оксалиплатином или иринотеканом с добавлением или без бевацизумаба [I,A], цетуксимаба или панитумумаба при отсутствии мутации гена K-RAS в опухоли [I,A].
- Химиотерапия второй линии показана больным при их общем удовлетворительном состоянии [I,A]. У отдельных пациентов при их общем удовлетворительном состоянии возможно проведение и третьей линии химиотерапии [II,A].

Наблюдение

- Цель наблюдения состоит в выявлении пациентов, нуждающихся в проведении паллиативной химиотерапии или хирургического лечения, а также в предупреждении случаев повторного колоректального рака. В настоящее время нет убедительных доказательств того, что систематическое наблюдение за больными после успешного первичного лечения способствует улучшению выживаемости.
- Рекомендации по наблюдению:
- выяснение жалоб и ректосигмоидоскопия каждые 6 мес. в течение 2 лет [V,D]. Если колоноскопия не была выполнена до операции (например, из-за непроеходимости), то ее следует сделать в течение года.
- Колоноскопия каждые 5 лет с резекцией имеющихся полипов [I,B].
- Польза лабораторного и радиологического обследования не доказана. Подобные обследования рекомендуются для больных с наличием специфических симптомов [A].

ЛИТЕРАТУРА

1. Bipat S, Glas AS, Slors FJ et al. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging—a metaanalysis. *Radiology* 2004; 232: 773–783.
2. Smith N, Brown G. Preoperative staging in rectal cancer. *Acta Oncol* 2008; 47: 20–31.
3. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1985; 89: 328–336.
4. Kikuchi R, Takano M, Takagi K et al. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 1286–1295.
5. astrup G, Endreseth BH, Isaksen V et al. Preoperative staging and treatment options in T1 rectal adenocarcinoma. *Acta Oncol* 2009; 48: 328–342.
6. Valentini V, Aristei C, Glimelius B et al. Multidisciplinary Rectal Cancer Management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURE-CACC2). *Radiother Oncol* 2009; 92: 148–163.
7. Glimelius B, Holm T, Blomqvist L. Chemotherapy in addition to preoperative radiotherapy in locally advanced rectal cancer — a systematic overview. *Rev Recent Clin Trials* 2008; 3: 204–211.
8. Pahlman L, Bohe M, Cedermark B et al. The Swedish rectal cancer registry. *Br J Surg* 2007; 94: 1285–1292.
9. Wibe A, Moller B, Norstein J, Carlsen E et al. A national strategic change in treatment policy for rectal

- cancer—implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway. A national audit. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 857–866.
10. Doornebosch PG, Tollenaar RA, De Graaf EJ. Is the increasing role of transanal endoscopic microsurgery in curative T1 rectal cancer justified? A systematic review. *Acta Oncol* 2009; 48: 343–353.
 11. Gerard JP, Ortholan C, Benezery K et al. Contact X-ray therapy for rectal cancer: experience in Centre Antoine-Lacassagne, Nice, 2002–2006. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 665–670.
 12. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 811–820.
 13. Folkesson J, Birgisson H, Pa° hlman L et al. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5644–5650.
 14. Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID et al. Preoperative radiotherapy in combination with total mesorectal excision improves local control in resectable rectal cancer. Report from a multicenter randomized trial. *New Engl J Med* 2001; 345: 638–646.
 15. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A et al. Long-term results of a randomised trial comparing preoperative short-course radiotherapy vs preoperative conventionally fractionated chemoradiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 1215–1223.
 16. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4620–4625.
 17. Bosset JF, Collette L, Calais G et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1114–1123.
 18. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731–1740.
 19. Braendengen M, Tveit KM, Berglund A° et al. A randomized phase III study (LARCS) comparing preoperative radiotherapy alone versus chemoradiotherapy in non-resectable rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3687–3694.
 20. Radu C, Berglund A°, Pa° hlman L, Glimelius B. Short course preoperative radiotherapy with delayed surgery in rectal cancer — a retrospective study. *Radiother Oncol* 2008; 87: 343–349.
 21. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008; 26: 303–312.
 22. Dahlberg M, Glimelius B, Pa° hlman L. Changing strategy for rectal cancer is associated with improved outcome. *Br J Surg* 1999; 86: 379–384.
 23. Lehander Marlling A, Holm T, Rutqvist L-E et al. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. *Lancet* 2000; 356: 93–96.
 24. Holm T, Ljung A, Haggmark T, Jurell G, Lagergren J. Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer. *Br J Surg* 2007; 94: 232–238.
 25. Quasar Collaborative Group. Gray R, Barnwell J, McConkey C et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007; 370: 2020–2029.
 26. Sakamoto J, Hamada C, Yoshida S et al. An individual patient data meta-analysis of adjuvant therapy with uracil-tegafur (UFT) in patients with curatively resected rectal cancer. *Br J Cancer* 2007; 96: 1170–1177.
 27. Collette L, Bosset JF, den Dulk M et al. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? *J Clin Oncol* 2007; 25: 4379–4386.
 28. Jeffrey G, Hickey BE, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for nonmetastatic colorectal cancer (Cochrane review). *Cochrane Library*, Issue 2. Oxford: Update Software, 2002.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: август 2002 г.

Обновленная версия: февраль 2010 г.

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