

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ

ПЕРВИЧНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ И СТАДИРОВАНИЕ

Диагноз ставится на основании гистологического исследования, материал для которого получен при ректоскопии, колоноскопии, операционной биопсии или биопсии метастатического очага. Опухоли, локализующиеся на расстоянии 15 см и менее от ануса (при измерении при помощи ригидного ректоскопа), классифицируются как ректальные.

Предоперационное обследование включает:

- сбор анамнеза и физикальный осмотр;
- клинический анализ крови, биохимический анализ крови с исследованием показателей функции печени, почек;
- онкомаркеры РЭА и Са-19.9;
- ректоскопия, колоноскопия или ирригоскопия (при невозможности колоноскопии) для исследования вышележащих отделов толстой кишки;
- МРТ органов малого таза (не менее 1,5 Т) для оценки вовлечения мезоректальной фасции и лимфатических узлов таза;
- УЗИ (оптимально, КТ с внутривенным контрастированием) органов брюшной полости;
- рентгенографию (оптимально, КТ) органов грудной клетки;
- рутинное использование ПЭТ не рекомендуется;
- с целью оценки глубины инвазии и вовлечения регионарных лимфоузлов, что необходимо для планирования предоперационной терапии, выполняются трансректальное УЗИ или МРТ органов малого таза.

Послеоперационное стадирование производится на основании TNM-классификации (7-е изд., 2010 г.). Проводится морфологическое исследование тканей с проксимального и дистального краев резекции, латерального края резекции, а также регионарных лимфатических узлов (рекомендуется исследование, по крайней мере, 12 лимфатических узлов). Важным прогностическим фактором является вовлечение опухоли мезоректальной фасции (circumferencial resection margin – CRM), которая считается пораженной (CRM+) при локализации опухоли на расстоянии ≤ 1 мм от нее.

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 поражённых л/у);
- 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 поражения латерального края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован);
- 10) расстояние от опухоли до латерального края резекции;
- 11) целостность мезоректальной фасции (при наличии дефектов указать глубину и отношение к опухоли);
- 12) наличие лимфоваскулярной, периневральной инвазии (отрицательный результат также должен быть констатирован);
- 13) степень регрессии опухоли по шкале Mandard или Dworak (при наличии предшествующего комбинированного лечения);
- 14) 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) и Bethesda (2);
 - при наличии у пациента родственника 1-й или 2-й 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-й 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 исключенным 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.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

ПЛАНОВОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Стандартными объемами операции являются чрезбрюшная резекция прямой кишки, низкая чрезбрюшная резекция прямой кишки, брюшно-анальная резекция прямой кишки, операция Гартмана, брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки.

Мобилизация прямой кишки должна выполняться только острым путем с соблюдением принципов тотальной или частичной мезоректумэктомии с сохранением тазовых вегетативных нервов. При распространении опухоли за пределы мезоректальной фасции показано экстрафасциальное удаление прямой кишки. Дистальная граница резекции должна составлять не менее 2 см по стенке кишки и не менее 5 см по мезоректальной клетчатке из-за риска ретроградного лимфогенного метастазирования. Нижняя брыжеечная артерия должна быть лигирована непосредственно под местом отхождения левой ободочной артерии. Более высокая перевязка питающего сосуда не влияет на отдаленные результаты лечения, однако допускается с отдельной высокой перевязкой нижней брыжеечной вены при необходимости мобилизации левого изгиба. При этом необходимо сохранять преаортальное и нижнебрыжеечное

вегетативные нервные сплетения. Рутинное выполнение расширенной аорто-подвздошно-тазовой лимфодиссекции не рекомендуется.

При выполнении тотальной мезоректумэктомии (локализация опухоли ниже 10 см от края ануса) рекомендуется формировать превентивную коло- или илеостому на усмотрение оперирующего хирурга. После тотальной мезоректумэктомии операция может завершаться формированием тазового толстокишечного резервуара или анастомоза «конец в бок» для улучшения функциональных результатов лечения.

Выполнение экстралеваторной экстирпации прямой кишки показано пациентам с подтверждённым МРТ вращением опухоли в мышцы тазового дна.

ЭКСТРЕННОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

У пациентов с кишечной непроходимостью, вызванной раком прямой кишки, следует ограничивать хирургическое лечение формированием двухствольной трансверзо- или сигмостомы с целью проведения последующего хирургического лечения.

У пациентов с кровотечением и перфорацией, вызванными раком прямой кишки, показано выполнение оперативного вмешательства с соблюдением принципов тотальной мезоректумэктомии. При этом предпочтение следует отдавать формированию временной или постоянной кишечной стомы.

ЛЕЧЕНИЕ РАННИХ СТАДИЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ – I СТАДИЯ (сT1-2N0), II СТАДИЯ (НЕКОТОРЫЕ ПРОКСИМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ сT3a, N0)

Используется только хирургическое лечение. При опухолях сTisN0, pT1sm1–2 (размеры опухоли до 3 см, занимающая не более 30% окружности кишки, подвижная, умеренно- или высокодифференцированная аденокарцинома) возможно выполнение трансанальной эндоскопической резекции (ТЕО, ТЕМ, ТАМIS), сопровождающейся полнослойным иссечением стенки кишки с прилежащей мезоректальной клетчаткой и ушиванием дефекта. При выявлении после морфологического исследования удаленной трансанально опухоли факторов негативного прогноза (стадия \geq pT1sm³, поражение краев резекции, сосудистая или периневральная инвазия, низкодифференцированная или слизистая аденокарцинома) выполняется стандартная операция с тотальной мезоректумэктомией (ТМЕ). В остальных случаях обычно выполняется операция с тотальной мезоректумэктомией. Адювантная терапия не проводится

ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫХ СТАДИЙ ЗАБОЛЕВАНИЙ (II-III СТАДИЯ – cT3b-4, cT1-4N+)

Обязательным компонентом лечения является предоперационная крупнофракционная лучевая (5x5Гр) или химиолучевая терапия. Проведение предоперационной (химио-) лучевой терапии достоверно снижает число рецидивов, не влияя на общую выживаемость. При проведении лучевой терапии 5x5 Гр хирургическое вмешательство проводится в течение 3 дней после ее завершения. При подозрении на вовлечение CRM по данным предоперационного обследования или при низко расположенных опухолях показано проведение химиолучевой терапии (до 50,4 Гр по 1,8 Гр за фракцию на фоне терапии фторпиримидинами (табл. 1)). Хирургическое вмешательство проводится через 6-8 недель после завершения химиолучевой терапии. Добавление в режимы химиолучевой терапии оксалиплатина, иринотекана и моноклональных антител не улучшает результаты.

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

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

Схема химио-терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни	Количество циклов
Мейо	лейковорин	20 мг/м ²	в/в струйно	1-4	На 1-й и 5-й неделях лучевой терапии	2
	5-фторурацил	400 мг/м ²				
	Непрерывная инфузия 5-фторурацила 225 мг/м ² в/в непрерывно			5 (в дни лучевой терапии) или 7 дней в неделю в зависимости от переносимости	на протяжении всей лучевой терапии	на протяжении всей лучевой терапии
	капецитабин	1650 мг/м ²	внутри			

В сравнении с послеоперационной химиолучевой терапией эффективность предоперационной химиолучевой терапии выше, а токсичность меньше, поэтому последняя является предпочтительной. Тем не менее, в случае, если лучевая терапия не была проведена до операции, а у пациента обнаружена опухоль pT3-4 N0-2 или

pT1–4 N1–2, то показано проведение послеоперационной химиолучевой терапии (до 50,4 Гр по 1,8 Гр за фракцию на фоне терапии фторпиримидинами (табл. 1)) с последующей адъювантной химиотерапией. Суммарная продолжительность лечения составляет 6 месяцев. Лишь при некоторых высокорасположенных опухолях pT3N0 после радикально выполненного вмешательства и без отрицательных прогностических факторов возможен отказ от проведения лучевой терапии и адъювантной химиотерапии.

Адъювантная химиотерапия назначается пациентам с pT3-4N0 или pT1-4N+, если до операции химиотерапия не проводилась. Даже если в результате проведенного предоперационного химиолучевого лечения имеет место уменьшение стадии вследствие объективного эффекта, то, тем не менее, необходимо проводить адъювантную химиотерапию, исходя из данных предоперационного стадирования (cT3-4N0 или cT1-4N+). Пациенты, достигшие полного лечебного патоморфоза опухоли после химиолучевой терапии, имеют благоприятный прогноз и могут быть после операции оставлены под наблюдением. Общая продолжительность адъювантной химиотерапии, включая пред- или послеоперационную химиолучевую терапию, 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. 2). Струйные режимы 5-фторурацила обладают большей токсичностью, но не меньшей эффективностью в адъювантной терапии, чем инфузионные.

Таблица 2. Режимы фторпиримидинов, применяемые в лечении колоректального рака.

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

Оптимальный объем адъювантной химиотерапии при III стадии включает в себя комбинацию оксалиплатина с фторпиримидинами в течение 6 месяцев. 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 3. Режимы оксалиплатина и фторпиримидинов, применяемые в лечении колоректального рака.

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

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

ЛЕЧЕНИЕ ДИССЕМИНИРОВАННЫХ СТАДИЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ (M1)

Выбор локального (хирургического и лучевого) лечения при метастатическом раке прямой кишки определяется локализацией и распространенностью первичной опухоли, ее симптомами. 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 тактике (табл. 4).

Таблица 4. 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 ПХТ 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.

При резектабельных/потенциально резектабельных метастазах необходимо планировать локальное лечение в полном объеме. Это обусловлено высокой продолжительностью жизни данной категории больных, что требует применения всех средств для снижения риска развития местного рецидива.

ИЗОЛИРОВАННОЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ ИЛИ ЛЁГКИХ

Задачей терапии является выполнение R0/I резекции, так как такие циторедуктивные операции при резектабельных метастазах в печень и легкие позволяют излечить до половины пациентов.

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. Тактика лечения пациентов зависит от клинической стадии TN. Роль ПЭТ/КТ у пациентов с изолированным поражением печени остается сомнительной.

сТ1-2N0: показано проведение системной химиотерапии двойными комбинациями с включением фторпиримидинов и оксалиплатина (FOLFOX, XELOX) или фторпиримидинов и иринотекана (FOLFIRI). После 4-6 циклов выполняется одновременное или последовательное удаление метастазов и первичной опухоли. Альтернативой может являться проведение хирургического этапа лечения (уда-

ление метастазов и первичной опухоли). В дальнейшем при pT1-2N0 проводится адьювантная химиотерапия, а при pT3-4/N1-2 – химиолучевая терапия.

cT1-3N1-2: при **высокорасположенных опухолях** (10–15 см) на первом этапе возможно применение следующих подходов:

- а) предоперационной лучевой терапии в самостоятельном варианте (5x5 Гр) с последующей химиотерапией двойными комбинациями на протяжении ~3 месяцев;
- б) химиолучевой терапии (СОД 50,4 Гр на фоне монотерапии фторпиримидинами или в комбинации с оксалиплатином с целью лучшего контроля отдаленных метастазов); либо
- в) при высокорасположенных опухолях cT1-2 или T3 с инвазией не более 5 мм и единичных N+ можно отказаться от проведения лучевой терапии, ограничившись химиотерапией; при возможности выполнения симультанного вмешательства на прямой кишке и печени допустимо начать с хирургического лечения.

После завершения предоперационной терапии одновременно или последовательно с удалением первичной опухоли проводится хирургическое удаление метастазов. В дальнейшем проводится адьювантная химиотерапия двойными комбинациями с включением фторпиримидинов и оксалиплатина (FOLFOX, XELOX) до общей продолжительности 6 месяцев

При низкорасположенных опухолях (ниже 10 см) обязательно включение в план лечения лучевой терапии 5x5 Гр или, предпочтительнее, пролонгированной химиолучевой терапии. Возможно начать терапию и с химиотерапии двойными комбинациями для контроля отдаленных метастазов, а лучевую терапию провести после нее.

cT4: показано проведение пролонгированной химиолучевой терапии (СОД 50,4 Гр на фоне монотерапии фторпиримидинами или в комбинации с оксалиплатином с целью лучшего контроля отдаленных метастазов). Возможно начать терапию и с химиотерапии двойными комбинациями для контроля отдаленных метастазов, продолжив химиолучевую терапию после нее. В случае эффекта со стороны первичной опухоли показано, в зависимости от состояния больного и объема вмешательства, симультанное или последовательное хирургическое вмешательство. В случае осложненного течения со стороны первичной опухоли (кровотечение, непроходимость) перед химиолучевой терапией необходимо рассмотреть вопрос о возможности применения малотравматичных методик (предпочтение отдается формированию колостомы) как альтернативы паллиативной резекции прямой кишки.

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 – в случае, если их более 12.

Радиочастотная абляция (РЧА) метастазов в печень может применяться как в 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 I 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 прямой 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 непереносимой 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 I 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 возможно добавление к режиму оксалиплатина, а в качестве III линии – иринотекан \pm 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.

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 удли-

нению 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 неизвестны клинические или молекулярные факторы, предсказывающие эффективность бевацизумаба. Наибольшую активность бевацизумаб демонстрирует в I и II линиях терапии; добавление бевацизумаба к режимам на основе оксалиплатина и иринотекана во II линии лечения достоверно увеличивает продолжительность жизни. Во II 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-EGF-антител ухудшает результаты лечения и не рекомендуется.

Таблица 5. Режимы с иринотеканом и моноклональными антителами, применяемые в лечении колоректального рака.

FOLFIRI	Иринотекан 180 мг/м ² 90-минутная инфузия в 1-й день, ЛВ 400 мг/м ² в/в в течение 2 часов с последующим болюсом 5-ФУ 400 мг/м ² в/в струйно и 46-часовой инфузией 5-ФУ 2400 мг/м ² (по 1200 мг/м ² в сутки). Начало очередного цикла на 15-й день.
FOLFOXIRI*	Иринотекан 165 мг/м ² 90-минутная инфузия в 1-й день, оксалиплатин 85 мг/м ² 2-часовая инфузия в 1-й день, ЛВ 400 мг/м ² в/в в течение 2 часов с последующей 46-часовой инфузией 5-ФУ 3200 мг/м ² . Начало очередного курса на 15-й день.
XELIRI*	Иринотекан 200 мг/м ² в 1-й день, капецитабин 1600-1800 мг/м ² /сутки в 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 ² в/в 1-часовая инфузия в 1-й день, далее по 250 мг/м ² 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.

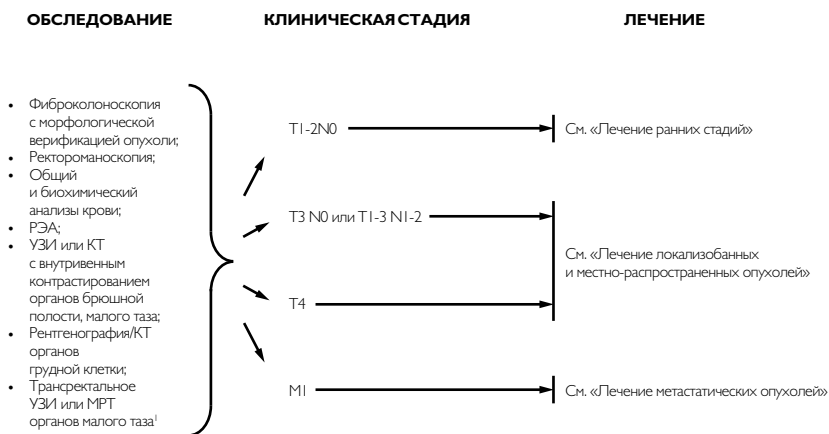
При исходно повышенном уровне РЭА:

- 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.

При обоих вариантах наблюдения выполняется колоноскопия через 1 и 3 года после резекции первичной опухоли, далее каждые 5 лет с целью выявления метакронной 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.

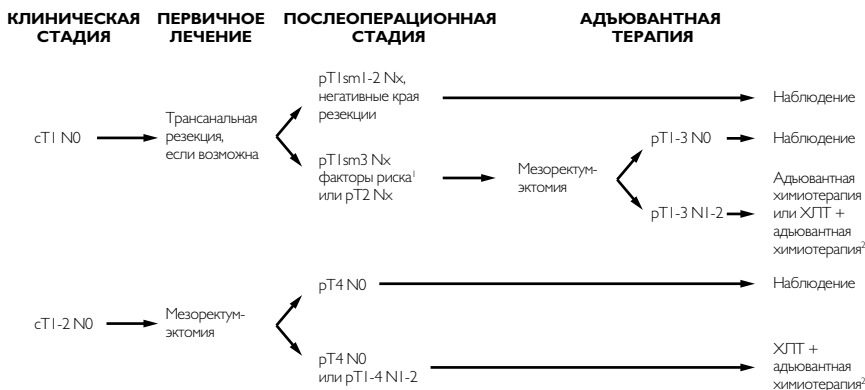
Другие клинические, лабораторные и лучевые исследования показаны лишь больным с соответствующими симптомами.

Рисунок 1. Обследование и планирование терапии при раке прямой кишки.



1 При опухолях cT1 оба метода имеют схожую информативность. При опухолях (T2-4) обязательно выполнение МРТ для оценки состояния регионарных лимфатических узлов и потенциальных латеральных краёв резекции.

Рисунок 2. Лечение ранних стадий рака прямой кишки.

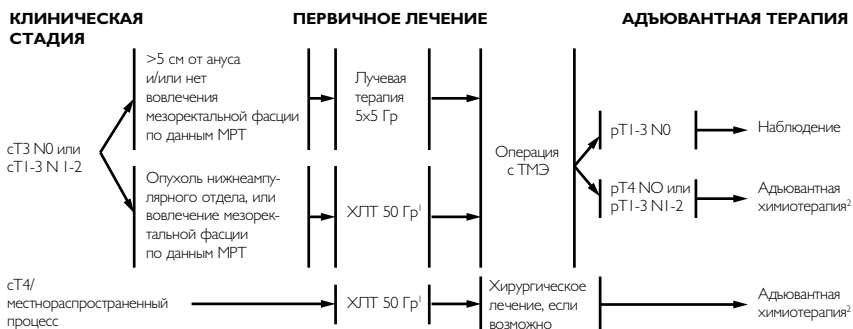


1 Факторами высокого риска являются положительные края резекции, сосудистая инвазия, низкая дифференцировка опухоли или слизистая аденокарцинома.

2 ХЛТ – химиолучевая терапия: до 50 Гр по 2 Гр за фракцию на фоне терапии фторпиримидинами (инфузионный 5-фторурацил, капецитабином или струйными лейковорином/5-фторурацилом). Адьювантная химиотерапия может проводиться до и после ХЛТ, так и после ХЛТ. Минимальный объем адьювантной химиотерапии включает монотерапию фторпирими-

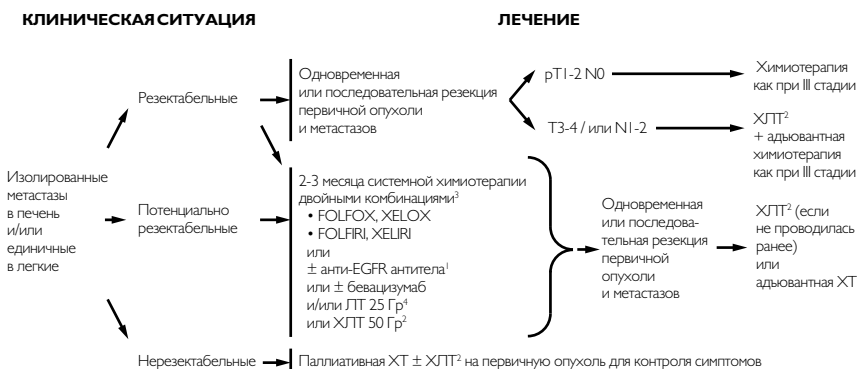
мидинами (инфузии 5-фторурацила, капецитабин или струйные лейковорин/5-фторурацил), оптимальный объем – режимы с включением оксалиплатина (FOLFOX, XELOX или FLOX). Рекомендуемая суммарная продолжительность адьювантной химиотерапии (включая ХЛТ) составляет 6 месяцев.

Рисунок 3. Лечение локализованных и местно-распространенных опухолей прямой кишки.



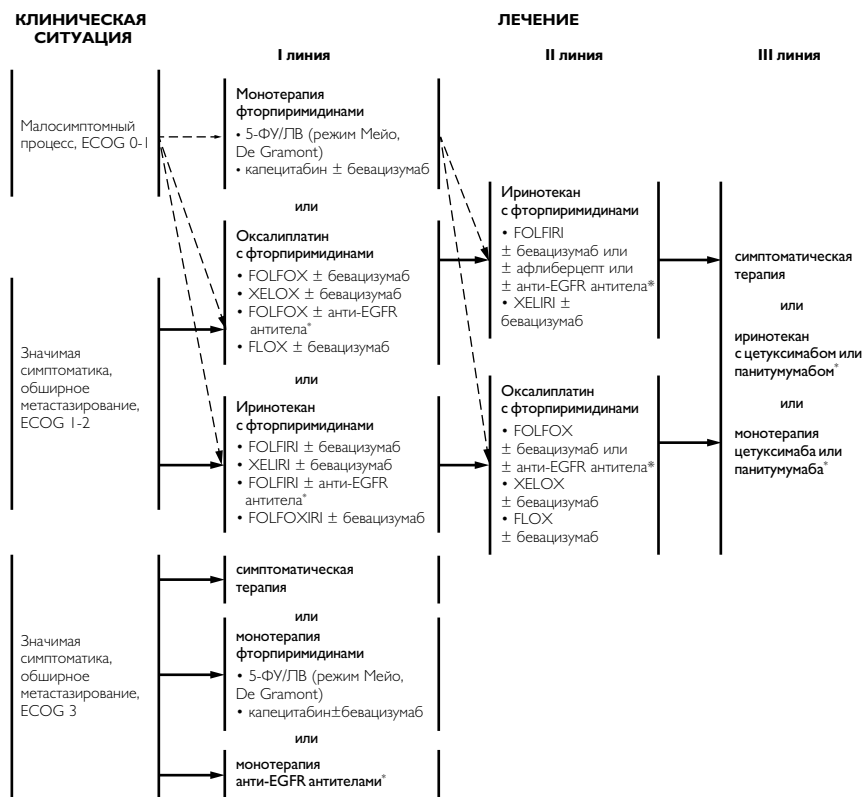
- 1 ХЛТ – химиолучевая терапия: до 50 Гр по 2 Гр за фракцию на фоне терапии фторпиримидинами (инфузионный 5-фторурацил, капецитабин или струйными лейковорин/5-фторурацил). Хирургическое лечение проводится через 6-8 недель после окончания ХЛТ.
- 2 минимальный объем адьювантной химиотерапии включает монотерапию фторпиримидинами (инфузии 5-фторурацила, капецитабин или струйные лейковорин/5-фторурацил), оптимальный объем – режимы с включением оксалиплатина (FOLFOX, XELOX или FLOX). Рекомендуемая суммарная продолжительность адьювантной химиотерапии (включая ХЛТ) составляет 6 месяцев.

Рис. 4. Планирование терапии при синхронных изолированных резектабельных метастазах.



- 1 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-фторрацила (FLOX), так как это не приводит к улучшению результатов лечения.
- 2 ХЛТ – химиолучевая терапия, до 50 Гр по 2Гр за фракцию на фоне терапии фторпиримидинами (инфузионный 5-фторурацил, капецитабин или струйные лейковорин/5-фторурацил). Хирургическое лечение проводится через 6-8 недель после окончания ХЛТ.
- 3 При резектабельных метастазах показано применение ХТ по программе FOLFOX или XELOX. Добавление моноклональных антител может ухудшать результаты. 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. Терапия бевацизумабом должна быть прекращена не менее, чем за 6 недель до хирургического вмешательства. Циторедуктивная операция должна осуществляться как только метастазы станут резектабельными. Общая продолжительность периоперационной химиотерапии должна составлять 6 месяцев.
- 4 Для опухолей T3N0M0 или T1-3N1-2M0 возможно проведение лучевой терапии в самостоятельном варианте РОД 5 Гр, СОД 25 Гр с последующей химиотерапией двойными комбинациями в течение 3 месяцев

Рисунок 5. Паллиативная химиотерапия при метастатическом раке прямой кишки (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 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 ± бевацизумаб (стратегия «поддерживающей» терапии имеет преимущества перед полным прекращением лечения).