

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-23

**Цитирование:** Федянин М.Ю., Gladkov O.A., Гордеев С.С., Трякин А.А., Черных М.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака прямой кишки. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 23

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

**Коллектив авторов:** Федянин М.Ю., Артамонова Е.В., Барсуков Ю.А., Болотина Л.В., Gladkov O.A., Глебовская В.В., Гордеев С.С., Карачун А.М., Козлов Н.А., Любченко Л.Н., Малихова О.А., Мамедли З.З., Михайлов А.И., Подлужный Д.В., Проценко С.А., Рыбаков Е.Г., Рыков И.В., Самсонов Д.В., Сидоров Д.В., Снеговой А.В., Ткачёв С.И., Трякин А.А., Цуканов А.С., Черных М.В., Шелыгин Ю.А.

**Ключевые слова:** рак прямой кишки, химиотерапия, таргетная терапия, хирургия, метастазэктомия

### 1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Гистологическая классификация рака прямой кишки (РПК) проводится в соответствии с международной классификацией опухолей от 2019 г.

#### 1.1. Международная гистологическая классификация (ВОЗ, 2019)

##### Эпителиальные опухоли

###### I. Доброкачественные опухоли

- a. 8211/0 Тубулярная аденома
- b. 8261/0 Ворсинчатая аденома
- c. 8263/0 Тубулярно-ворсинчатая аденома
- d. 8220/0 Аденоматозный полип
- e. 8213/0 Зубчатая дисплазия

###### II. Интраэпителиальная неоплазия (дисплазия), связанная с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника

- a. 8148/2 Железистая интраэпителиальная неоплазия высокой степени
- b. 8148/0 Железистая интраэпителиальная неоплазия низкой степени

### III. Рак

- a. 8140/3 Аденокарцинома БДУ<sup>1</sup>
- b. 8213/3 Зубчатая аденокарцинома<sup>2</sup>
- c. 8262/3 Аденомо-подобная аденокарцинома<sup>3</sup>
- d. 8265/3 Микропапиллярная аденокарцинома
- e. 8480/3 Муцинозная (слизистая) аденокарцинома<sup>4</sup>
- f. 8490/3 Рак с диффузным типом роста<sup>5</sup>
- g. 8490/3 Перстневидноклеточный рак<sup>6</sup>
- h. 8560/3 Железисто-плоскоклеточный рак
- i. 8510/3 Медуллярный рак<sup>7</sup>
- j. 8220/3 Недифференцированный рак БДУ<sup>8</sup>
- k. 8033/3 Рак с саркоматоидным компонентом<sup>9</sup>
- l. 8240/3 Нейроэндокринная опухоль БДУ
- m. 8240/3 Нейроэндокринная опухоль G1
- n. 8249/3 Нейроэндокринная опухоль G2
- o. 8249/3 Нейроэндокринная опухоль G3
- p. 8246/3 Нейроэндокринный рак БДУ<sup>10</sup>
- q. 8041/3 Мелкоклеточный рак

<sup>1</sup> Аденокарцинома кишечного типа, без дополнительного уточнения (БДУ). По степени дифференцировки (с соответствием степени злокачественности) опухоли делятся на высокодифференцированные/G1 (96–100% эпителиальных элементов инвазивной опухоли представлено железистыми структурами), умеренно дифференцированные/G2 (50–95% эпителиальных элементов инвазивной опухоли представлено железистыми структурами), низкодифференцированные/G3 (0–49% эпителиальных элементов инвазивной опухоли представлено железистыми структурами).

<sup>2</sup> При правосторонней локализации опухоль часто ассоциирована с MSI-H.

<sup>3</sup> Нозологическая единица впервые введена комитетом IARC/WHO в МКБ-О в 2019 г.

<sup>4</sup> Устанавливается, если >50% объема опухоли представлено внеклеточной слизью, допустимо наличие перстневидноклеточных элементов (<50% от всех клеток инвазивной опухоли). Оценка степени дифференцировки аналогична типичной аденокарциноме. При правосторонней локализации опухоль часто ассоциирована с MSI-H.

<sup>5</sup> Опухоль всегда соответствует G3.

<sup>6</sup> Устанавливается, если >50% клеток опухоли представлено перстневидноклеточными элементами. Опухоль всегда соответствует G3. При правосторонней локализации опухоль часто ассоциирована с MSI-H.

<sup>7</sup> Опухоль всегда соответствует G3. При правосторонней локализации опухоль часто ассоциирована с MSI-H.

<sup>8</sup> Является диагнозом исключения — устанавливается только по результатам применения дополнительных методов исследования (иммуногистохимия, электронная микроскопия), соответствует G4.

<sup>9</sup> Нозологическая единица впервые введена комитетом IARC/WHO в МКБ-О в 2019 г. Является диагнозом исключения, соответствует G3-G4.

<sup>10</sup> Диагноз устанавливается только по результатам применения дополнительных методов исследования (иммуногистохимия, электронная микроскопия), всегда соответствует G3.

- г. 8013/3 Крупноклеточный нейроэндокринный рак  
с. 8154/3 Смешанное нейроэндокринное-нейроэндокринное новообразование<sup>1</sup>.

Согласно Классификации ВОЗ (2019 г.) гистологическая градация аденокарциномы/рака (исключая нейроэндокринные новообразования) толстой кишки:

- становится 2-ступенчатой вместо ранее используемой 4-ступенчатой:
  - низкая степень злокачественности (включает карциномы G1–G2)
  - высокая степень злокачественности (включает карциномы G3–G4);
- основана на подсчете доли железистых структур в инвазивной опухоли (с игнорированием мелких кластеров и отдельных клеток инвазивного фронта);
- в случае неоднородного строения опухоли оценка осуществляется по наименее дифференцированному компоненту (с игнорированием мелких кластеров и отдельных клеток инвазивного фронта);
- в целях преемственности рекомендуется временно указывать оба показателя, например аденокарцинома низкой степени злокачественности (G2).

## 1.2. Стадирование

### 1.2.1. Стадирование рака прямой кишки по системе TNM8 (2017 г.)

Для рака ободочной и прямой кишки используется единая классификация.

Символ T содержит следующие градации:

Tx — недостаточно данных для оценки первичной опухоли

Tis — преинвазивный рак (интраэпителиальная инвазия или инвазия собственной пластинки слизистой оболочки)

T1 — опухоль распространяется в подслизистый слой стенки кишки

T2 — опухоль распространяется на мышечный слой, без прорастания стенки кишки

T3 — опухоль прорастает все слои стенки кишки с распространением в жировую клетчатку, без поражения соседних органов.

Для опухолей, расположенных в верхнеампулярном отделе прямой кишки и ректосигмоидном отделе толстой кишки (покрытых брюшиной), символ T3 характеризует распространение опухоли до субсерозной оболочки (не прорастают серозную оболочку).

T4 — опухоль прорастает в окружающие органы и ткани или серозную оболочку при локализации в верхнеампулярном отделе прямой кишки и ректосигмоидном отделе толстой кишки (покрытых брюшиной)

T4a — прорастание висцеральной брюшины

T4b — прорастание в другие органы и структуры.

<sup>1</sup> Диагноз устанавливается только по результатам применения дополнительных методов исследования: SNNH является диморфным раком, сочетающим компоненты аденокарциномы и нейроэндокринного рака/опухоли (доля любого компонента должна быть не менее 30%).

Символ N указывает на наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах.

NX — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов

N0 — метастазов в регионарных лимфатических узлах нет

N1 — метастазы в 1–3 (включительно) регионарных лимфатических узлах

N1a — метастазы в 1 регионарном лимфатическом узле

N1b — метастазы в 2–3 лимфатических узлах

N1c — диссемины в брыжейке без поражения регионарных лимфатических узлов

N2 — метастазы более чем в 3-х регионарных лимфатических узлах

N2a — метастазы в 4–6 лимфатических узлах

N2b — метастазы в 7 и более лимфатических узлах

Символ M характеризует наличие или отсутствие отдаленных метастазов

M0 — отдаленных метастазов нет

M1 — отдаленные метастазы есть

M1a — отдаленные метастазы в 1 органе

M1b — отдаленные метастазы более чем в 1 органе

M1c — метастазы по брюшине.

Группировка по стадиям представлена в табл. 1:

**Таблица 1.** Стадии рака толстой кишки

Стадия	T	N	M
0	is	0	0
I	1,2	0	0
II	3,4	0	0
IIA	3	0	0
IIB	4a	0	0
IIC	4b	0	0
III	Любая	1,2	0
IIIA	1,2	1	0
	1	2a	0
IIIB	3,4a	1	0
	2,3	2a	0
IIIC	4b	1, 2a, 2b	0
	4a	2a	0
	3, 4a	2b	0
IV	Любая	Любая	1
IVa	Любая	Любая	1a
IVb	Любая	Любая	1b
IVc	Любая	Любая	1c

### 1.2.2. Стадирование по Kikuchi раннего рака прямой кишки

При планировании местного иссечения T1 РПК предлагается детальное стадирование заболевания на основании данных МРТ и УЗ-колоноскопии по следующим критериям:

T1sm1 — глубина инвазии подслизистого слоя до 1/3

T1sm2 — умеренная глубина инвазии подслизистого слоя — до 2/3

T1sm3 — полная инвазия опухолью всего подслизистого слоя.

Окончательное стадирование проводится по результатам гистологического исследования после удаления опухоли.

### 1.2.3. МРТ-подклассификация T3 рака прямой кишки

Для персонализации показаний к предоперационному лечению T3 РПК используется основанная на данных МРТ дополнительная классификация [16]:

T3a — инвазия в мезоректальную клетчатку менее 1 мм

T3b — инвазия в мезоректальную клетчатку 1–5 мм

T3c — инвазия в мезоректальную клетчатку 5–15 мм

T3d — инвазия в мезоректальную клетчатку более 15 мм.

## 2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз РПК основывается на данных осмотра, результатах инструментальных методов обследования и патоморфологическом заключении.

### 2.1. Жалобы и анамнез

Необходимо проводить сбор жалоб и анамнеза у пациента с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения. У 3–5% больных РПК развитие заболевания связано с наличием известных наследственных синдромов. Наиболее распространённые — синдром Линча, семейный аденоматоз толстой кишки и MutYH-ассоциированный полипоз. В связи с этим у всех больных колоректальным раком рекомендуется собрать семейный анамнез и проанализировать его на соответствие критериям Amsterdam II, Bethesda и критериев ГНЦК им. А. Н. Рыжих (приложение А).

Соответствие критериям Amsterdam — показание для направления на консультацию генетика и генетическое тестирование. Соответствие рекомендациям Bethesda — показание для тестирования опухоли на определение микросателлитных повторов ДНК в биопсийном (операционном) материале методом ПЦР (MSI) или выявления дефицита белков системы репарации неспаренных оснований методом ИГХ. При MSI-H показано направление к генетику, генетическое тестирование. В РФ до 25–30% пациентов с генетически подтвержденным синдромом Линча не соответствует критериям Амстердам, поскольку у них отсутствуетотяженный семейный анамнез. В этой связи для российских пациентов с подозрением на синдром Линча были разработаны оригинальные критерии (приложение А), которые учитывают их популяционные особенности. Соответствие рекомендациям —

показание для тестирования опухоли на определение MSI в биопсийном (операционном) материале методом ПЦР или выявления дефицита белков системы репарации неспаренных оснований методом ИГХ. При выявлении MSI-H показано направление к генетику, генетическое тестирование на диагностику генов MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 (при отсутствии мутации в них желательно применение расширенной панели с включением генов PMS1, EPCAM и др.).

## 2.2. Физикальное обследование

Рекомендуется тщательный физикальный осмотр, включающий пальцевое ректальное исследование, оценку нутритивного статуса.

## 2.3. Лабораторная диагностика

Рекомендуется выполнять: развернутые клинический и биохимический анализы крови, онкомаркер РЭА, исследование свёртывающей системы крови, анализ мочи. Исследование свертывающей системы крови и общий анализ мочи обязательно выполняется перед хирургическим лечением, у остальных больных — при наличии клинических показаний. Выполнение анализов крови на маркер РЭА показано всем больным РПК. Конкретный набор параметров биохимического анализа крови и коагулограммы должен определять лечащий врач индивидуально, с учётом особенностей конкретного пациента.

## 2.4. Инструментальная диагностика

Колоноскопия с биопсией — наиболее информативный метод исследования при РПК, позволяющий непосредственно визуализировать опухоль, определить её размеры, локализацию и макроскопический тип, оценить угрозу осложнений (кровотечение, перфорация), а также получить материал для морфологического исследования. Однако расстояние от аноктанной линии до опухоли рекомендуется измерять только при помощи ригидной ректоскопии, т. к. при фиброколоноскопии возможно некорректное определение отдела ампулы прямой кишки, что может существенно повлиять на определение тактики лечения. Для получения достаточного количества материала требуется выполнить несколько (3–5) биопсий стандартными эндоскопическими щипцами. План лечения не следует составлять до получения данных биопсии. При подслизистом инфильтративном росте опухоли возможен ложноотрицательный результат, что требует повторной глубокой биопсии. Чувствительность и специфичность метода возрастает при использовании современных технологий эндоскопической визуализации (увеличительной эндоскопии, узкоспектральной эндоскопии, хромоэндоскопии, флуоресцентной диагностики). Если тотальная колоноскопия не была выполнена на дооперационном этапе, ее необходимо провести в течение 3–6 месяцев после хирургического лечения. Необходимость выполнения тотальной колоноскопии диктуется высоким риском выявления синхронных полипов и рака вышележащих отделов толстой кишки. При выявлении РПК и синхронных полипов толстой кишки при технической выполнимости предпочтительно их удаление до начала

лечения РПК, чтобы избежать риска их роста и малигнизации с учётом возможной отсрочки эндоскопического удаления после противоопухолевого лечения и риска несоблюдения пациентом медицинских рекомендаций.

МРТ малого таза перед планированием ХЛТ и перед хирургическим лечением. МРТ малого таза позволяет определить локализацию, протяженность, глубину инвазии опухоли, оценить состояние регионарных лимфатических узлов. С целью оптимального составления плана лечения рекомендуется указывать в протоколе заключения МРТ малого таза при РПК следующую информацию:

- вертикальный размер опухоли, расстояние от нижнего края опухоли до анодермальной линии, измеренное вдоль кишечной стенки;
- глубину инвазии в стенку прямой кишки и наличие опухолевой инвазии за пределы кишечной стенки;
- минимальное расстояние от края опухоли до мезоректальной фасции;
- количество и размеры лимфатических узлов параректальной клетчатки, наличие МР-признаков их злокачественного поражения;
- наличие вовлечения мезоректальной фасции потенциально поражёнными лимфатическими узлами;
- наличие венозной инвазии;
- наличие инвазии брюшины;
- количество и размеры экстрафасциальных лимфатических узлов, наличие МР-признаков их злокачественного поражения;
- для рака нижеампулярного отдела прямой кишки — наличие инвазии внутреннего сфинктера/межсфинктерного пространства/наружного сфинктера/мышц, поднимающих задний проход.

Современные режимы МРТ с использованием диффузно-взвешенных изображений могут повысить информативность проводимого исследования. В/в контрастирование при МРТ таза для оценки местного распространения не требуется. При направлении на МРТ необходимо четко сформулировать цель исследования и предполагаемую локализацию опухоли для выбора корректного протокола сканирования. Окончательное принятие решение о тактике лечения больных РПК возможно только по результатам МРТ-исследования.

**2.4.1.** Ирригоскопия или КТ-колонография при невозможности выполнения тотальной колоноскопии. В 4–5% случаев встречаются синхронные образования, которые могут быть пропущены при пальпаторной ревизии на операции. Поэтому полное обследование толстой кишки рекомендуется выполнять всем пациентам до хирургического лечения, при технической невозможности — не позднее 3–6 месяцев после хирургического лечения. КТ-колонография имеет большую по сравнению с ирригоскопией чувствительность в выявлении полипов, особенно в проксимальных отделах толстой кишки.

**2.4.2.** КТ органов брюшной полости с в/в контрастированием является стандартом уточняющей диагностики при РПК в большинстве развитых стран. Выполнение только УЗИ допустимо только при технической невозможности проведения КТ.

- 2.4.3.** КТ органов грудной клетки является стандартом уточняющей диагностики при РПК в большинстве развитых стран для исключения метастазов в легких, лимфоузлах средостения. Резектабельность метастазов в лёгких необходимо оценивать по данным КТ грудной клетки. КТ позволяет у 20–25% пациентов выявить не определяемые по данным рентгенографии метастазы и сократить количество эксплоративных операций и операций в объёме R2. Не допускается планирование резекции метастазов в лёгких на основании данных только рентгенографии органов грудной клетки.
- 2.4.4.** Рекомендуется выполнение ЭКГ перед планированием любого вида лечения. У пациентов, получающим противоопухолевую лекарственную терапию, ЭКГ выполняется по клиническим показаниям.
- 2.4.5.** Уз-колоноскопия — при планировании местного иссечения T1sm1 и ворсинчатых опухолей прямой кишки.
- 2.4.6.** Рекомендуется оценивать резектабельность метастазов в печени по данным МРТ брюшной полости с в/в контрастированием или КТ брюшной полости с неионным йодсодержащим контрастным препаратом. Рекомендуется выполнять МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием при планировании резекции печени в случаях, когда КТ с в/в контрастированием не позволяет в полной мере высказаться о распространенности процесса в печени. Для оценки резектабельности метастазов колоректального рака в печени предпочтительно использование МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием. Пациентам с противопоказанием к использованию внутривенного контрастирования возможно выполнение МРТ с режимом DWI. МРТ позволяет у 10–20% пациентов выявить не определяемые по данным УЗИ метастазы и сократить количество эксплоративных операций и операций в объёме R2. Пациентам с противопоказанием к выполнению МРТ рекомендуется выполнение КТ с в/в контрастированием с использованием неионных йодсодержащих препаратов или ПЭТ-КТ с 18-фтор-дезоксиглюкозой и в/в контрастированием. МРТ обладает наиболее высокой чувствительностью по сравнению с другими диагностическими методами, особенно в отношении метастазов размерами менее 1 см. При этом предпочтение следует отдавать МРТ с гепатосепцифичными контрастными препаратами (гадоксетовой кислотой), так как они позволяют повысить чувствительность метода в отношении мелких метастазов в печени. Не допускается планирование резекции метастазов на основании данных только УЗИ печени или КТ без в/в контрастирования.
- 2.4.7.** Остеосцинтиграфия — при подозрении на метастатическое поражение костей скелета.
- 2.4.8.** Биопсия под контролем УЗИ/КТ — при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения.
- 2.4.9.** ПЭТ-КТ — при подозрении на экстрапеченочные метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения. Метаанализ рандомизированных исследований по определению необходимости выполнения ПЭТ/КТ для исключения экстрапеченочных метастазов при решении вопроса о метастазэктомии в печени показал, что данный метод обследования меняет тактику лечения лишь у 8% пациентов и не влияет на общую выживаемость.



- 2.4.10.** Лапароскопия при резектабельных стадиях болезни — при подозрении на диссеминацию опухоли по брюшине.
- 2.4.11.** МРТ головного мозга с в/в контрастированием — при подозрении на метастатическое поражение головного мозга.
- 2.4.12.** При подготовке к хирургическому лечению с целью оценки функционального статуса по показаниям рекомендуется проводить дополнительное обследование: ЭхоКГ, холтеровское мониторирование сердечной деятельности, исследование ФВД, УЗИ сосудов шеи и нижних конечностей, консультации кардиолога, эндокринолога, невропатолога и т. п.

## 2.5. Иная диагностика

- 2.5.1.** Молекулярно-генетическое исследование соматических мутаций в генах KRAS, NRAS, BRAF и определение микросателлитных повторов ДНК в биопсийном (операционном) материале методом ПЦР или дефицита белков системы репарации неспаренных оснований методом ИГХ, если диагностированы отдаленные метастазы, что может повлиять на выбор таргетного агента в лечении метастатического процесса. При отсутствии мутации в генах семейства RAS, BRAF возможно дополнительное определение экспрессии или амплификации HER2.
- 2.5.2.** При планировании ХТ с включением фторпиримидинов возможно рассмотреть определение полиморфизмов гена DPYD, ассоциированных с токсичностью данного класса препаратов. Однако редкость гомозиготных вариантов данных полиморфизмов не позволяет назначать данный анализ в рутинной практике всем пациентам. Пациентам, которым планируется проведение ХТ с включением иринотекана, возможно, рассмотреть определение полиморфизмов гена UGT1A1, ассоциированных с токсичностью данного класса препаратов.
- 2.5.3.** Генетическое тестирование рекомендуется в следующих случаях:
- 2.5.3.1.** Подозрение на синдром Линча. Выполняется тестирование на герминальные мутации в генах MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 (при отсутствии мутации в них желательно применение расширенной панели с включением генов PMS1, EPCAM и др.):
- при соответствии пациента критериям Amsterdam II (приложение Б)
  - при наличии у пациента родственника первой или второй линии с установленным диагнозом синдрома Линча
  - при развитии у пациентки рака эндометрия в возрасте до 50 лет.
- 2.5.3.2.** Подозрение на синдром Линча у пациентов, не отвечающих критериям Amsterdam. При соответствии критериям Bethesda (приложение Б) выполняется тестирование опухоли на MSI или выявление дефицита белков системы репарации неспаренных оснований методом ИГХ, при выявлении MSI-H и отсутствии мутации в гене BRAF — тестирование на герминальные мутации в генах MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 (при отсутствии мутации в них желательно применение расширенной панели с включением генов PMS1, EPCAM и др.).

**2.5.3.3.** Подозрение на семейный аденоматоз — тестирование на мутацию гена APC:

- при наличии у пациента более 100 полипов кишечника
- при наличии у пациента родственника первой линии с установленным диагнозом семейного аденоматоза толстой кишки (при наличии родственника с выявленной наследственной мутацией гена APC).

**2.5.3.4.** Подозрение на наличие аттенуированной формы семейного аденоматоза (от 20 до 100 полипов) — тестирование на мутацию APC. MutYH-ассоциированный полипоз — тестирование на мутацию гена MutYH — 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 MutYH-ассоциированного полипоза и синдрома Блума, все наследственные синдромы, связанные с развитием колоректального рака, носят аутосомно-доминантный характер. При наличии яркого семейного анамнеза злокачественных заболеваний пациентам с исключённым семейным аденоматозным полипозом и синдромом Линча показана консультация генетика для потенциального выявления более редких заболеваний: синдромов Пейтца–Егерса, Ли–Фраумени, Блума, Коудена, ювенильного полипоза, олигодонтии и колоректального рака.

**2.5.4.** Гистологическое исследование хирургически удаленного опухолевого препарата. В морфологическом заключении рекомендуется отразить следующие параметры:

- расстояние до проксимального и дистального краёв резекции;
- размеры опухоли;
- гистологический тип опухоли (согласно Классификации ВОЗ);
- степень злокачественности опухоли (низкая, высокая);
- pT;
- pN (с указанием общего числа исследованных и поражённых лимфоузлов);
- в случае выявления при рутинном окрашивании или ИГХ исследовании в лимфоузле не более 200 изолированных опухолевых клеток рекомендуется считать лимфоузел метастаз-негативным (N0);
- наличие в периколярной жировой ткани изолированных опухолевых депозитов без предсуществующих структур лимфатического узла (иначе следует относить к метастазу), сосудистых структур (иначе следует относить к сосудистой инвазии) или нервов (иначе следует относить к периневральной инвазии);
- наличие поражения проксимального края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован);
- наличие поражения дистального края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован);
- макроскопически оценить объем выполненной хирургом диссекции регионарной клетчатки в пределах мезоректальной фасции (согласно методике P. Quirke): TME-G1/G2/G3.

- при микроскопическом исследовании указать расстояние в мм от ближайшего фокуса опухоли (первичный очаг или депозит или метастаз) до маркированного красителем циркулярного края резекции (согласно методике P. Quirke);
- наличие интрамуральной и экстрамуральной сосудистой инвазии (отрицательный результат также должен быть констатирован);
- наличие перинеуральной инвазии (отрицательный результат также должен быть констатирован);
- гистологическая градация инвазивного фронта опухоли (tumor-budding) по 3-ступенчатой схеме, а также характера роста аденокарциномы/рака (инфильтративный, экспансивный);
- гистологические признаки, значимо ассоциированные с микросателлитной нестабильностью (зубчатая, перстневидноклеточная, муцинозная и медуллярная аденокарцинома, интра- и перитуморальная лимфоидная инфильтрация, правосторонняя локализация опухоли);
- степень регрессии опухоли (TRG1-TRG5) по шкале Mandard (при наличии предшествующего комбинированного лечения);
- поражение апикального лимфатического узла при его наличии в препарате (отрицательный результат также должен быть констатирован).

**2.5.5.** Рекомендуется в морфологическом заключении после трансанального эндоскопического удаления опухоли прямой кишки указывать следующие параметры:

- расстояние до ближайшего края резекции (латерального и вертикального);
- размеры опухоли;
- гистологический тип опухоли (согласно Классификации ВОЗ);
- степень злокачественности опухоли (низкая, высокая);
- наличие фрагментации препарата;
- pT с указанием глубины подслизистой инвазии опухоли;
- наличие лимфоваскулярной инвазии (отрицательный результат тоже должен быть констатирован);
- наличие перинеуральной инвазии (отрицательный результат тоже должен быть констатирован);
- гистологическая градация инвазивного фронта опухоли (tumor-budding) по 3-ступенчатой схеме, а также характера роста аденокарциномы/рака (инфильтративный, экспансивный).

## 3. ЛЕЧЕНИЕ

### 3.1. Общие принципы

**3.1.1.** Хирургическое вмешательство является основным методом радикального лечения больных РПК за исключением плоскоклеточного варианта. По показаниям дополнительно проводится адъювантная/неоадъювантная ХТ, ЛТ, ХЛТ. Лечение плоскоклеточного РПК должно проводиться в соответствии с принципами, описанными в клинических рекомендациях

по лечению плоскоклеточного рака анального канала. Данный вариант РПК — редкое заболевание. Несмотря на локализацию вне анального канала, эта опухоль имеет высокую чувствительность к ХЛТ, и локализованные формы заболевания могут быть излечены без применения хирургического этапа лечения.

**3.1.2.** Рекомендуется проводить предоперационную лучевую или химиолучевую терапию всем больным со следующими стадиями РПК: (сТлюбоеN1–2M0 рак ниже- и среднеампулярного отделов прямой кишки, сТ2–4N0M0 рак нижеампулярного отдела прямой кишки, сТ3с–4N0M0 рак среднеампулярного отдела прямой кишки, сТлюбоеN2M0, сТ4b–N0–2M0 рак верхнеампулярного отдела прямой кишки). Для пациентов с другими стадиями РПК — см. разделы рекомендаций по хирургическому лечению РПК и лечению метастатического РПК. В условиях НМИЦ и федеральных центров по решению мультидисциплинарной команды возможно проведение хирургического лечения без предоперационной лучевой/химиолучевой терапии всем больным раком верхнеампулярного отдела прямой кишки и больным раком среднеампулярного отдела прямой кишки сТ1–3bN1M0.

**3.1.3.** Больным РПК с резектабельными отдалёнными метастазами и благоприятным прогнозом рекомендуется рассматривать проведение предоперационной ЛТ по показаниям, аналогичным таковым для неметастатического РПК (сТлюбоеN1–2M1 рак ниже- и среднеампулярного отделов прямой кишки, сТ2–4N0M1 рак нижеампулярного отдела прямой кишки, сТ3с–4N0M1 рак среднеампулярного отдела прямой кишки, сТлюбоеN2M1, сТ4b–N0–2M1 рак верхнеампулярного отдела прямой кишки). В остальных ситуациях решение о проведении ЛТ больным метастатическим РПК принимается индивидуально, с учётом прогноза заболевания, наличия симптомов со стороны первичной опухоли.

**3.1.4.** Рекомендуется использование следующих режимов лучевой и химиолучевой терапии при РПК и соответствующих показаниях:

1. Курс дистанционной конформной ЛТ: на первичную опухоль и зону регионарного метастазирования РОД 5 Гр, 5 фракций до СОД 25 Гр в течение 5 последовательных дней или
2. Курс дистанционной конформной ЛТ в комбинации с ХТ фторпиримидинами: ЛТ РОД 1,8–2 Гр, СОД 44 Гр на зоны регионарного метастазирования. СОД 50–54 Гр на первичную опухоль. Лечение ежедневно, 5 раз в неделю, фотонами 6–18 МэВ.

Незначительные вариации СОД возможны с учётом особенностей оборудования и конкретной клинической ситуации. Объём облучения на зону регионарного метастазирования должен включать пресакральные, параректальные, obturatorные, внутренние подвздошные, нижние брыжеечные лимфоузлы. Дистанционная ЛТ начинается с объёмного 3D-планирования и выполняется по технологии конформной ЛТ. Предлучевая топометрическая подготовка включает в себя выполнение КТ и МРТ исследований, на основании которых формируется план облучения. Точность воспроизведения условий ЛТ контролируется с помощью системы портальной визуализации. Возможно проведение ЛТ на протонных ускорителях энергией 70–250 МэВ с использованием протонных комплексов. В сравнении с послеоперационной ХЛТ эффективность предоперационной ХЛТ выше, а токсичность меньше, поэтому применение послеоперационной ЛТ (54 Гр по 1,8–2 Гр за фракцию на фоне

терапии фторпиримидинами (табл. 2) допустимо только в индивидуальных случаях после обсуждения на мультидисциплинарном консилиуме или при выявлении положительного циркулярного края резекции после хирургического лечения. Возможные варианты ХТ в режимах ХЛТ терапии представлены в табл. 2.

**Таблица 2.** Режимы фторпиримидинов, применяемые в одновременной химиолучевой терапии рака прямой кишки

Схема химио-терапии	Препарат	ДДоза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни	Количество циклов
1	Непрерывная инфузия 5-фторурацила 225 мг/м <sup>2</sup> в/в непрерывно			5 (в дни ЛТ) или 7 дней в неделю в зависимости от переносимости	На протяжении всей ЛТ	На протяжении всей ЛТ
2	Капецитабин	по 825 мг/м <sup>2</sup> 2 раза в сутки	Внутрь			
3	Болюсная инфузия 5-фторурацила	400 мг/м <sup>2</sup>	В/в	Дни 1–4, недели 1, 5	1–4 день	2 цикла
	Болюсная инфузия кальция фолината	20 мг/м <sup>2</sup>	В/в	Дни 1–4, недели 1, 5	1–4 день	2 цикла

**3.1.5.** Больным раком нижеампулярного отдела прямой кишки и больным с вовлечением мезоректальной фасции рекомендуется проведение пролонгированных курсов ХЛТ с СОД не менее 50 Гр, если регрессия опухоли может повлиять на выбор объема операции. Альтернативные режимы ЛТ с меньшей вероятностью обеспечивают регрессию и повышение резектабельности опухоли.

**3.1.6.** Рекомендуется после пролонгированного курса ХЛТ проводить хирургическое лечение не ранее 7 и не позднее 12 недель.

Ожидание более 8 недель не увеличивает вероятность достижения полного лечебного патоморфоза и не влияет на выживаемость пациентов.

**3.1.7.** Рекомендуется после курса ЛТ РОД 5 Гр, СОД 25 Гр проводить хирургическое лечение не ранее 7 и не позднее 12 недель.

**3.1.8.** При локализованном РПК (T1sm3–2–3bN0–1M0 раке ниже- и среднеампулярного отделов прямой кишки) в условиях НМИЦ и федеральных центров возможно проведение курса ХЛТ с дальнейшим использованием тактики «наблюдения и ожидания». Больным локализованным РПК, которым показано выполнение операций в объеме низкой передней резекции прямой кишки или брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки, потенциально связанных со значительным снижением качества жизни, в условиях НМИЦ и федеральных клиник возможно проведение радикального курса ХЛТ (СОД не менее 50 Гр) с последующим наблюдением. У значительного числа больных возможно достичь стойкой полной регрессии опухоли. Условиями для проведения данной тактики лечения являются:

- полное информированное согласие пациента с указанием возможных осложнений ХЛТ и альтернативных вариантов лечения;
- возможность явки пациента на контрольные обследования не реже 4 раз в год в течение не менее чем 3 лет после завершения ХЛТ. Письменное согласие пациента на проведение контрольных обследований с необходимой регулярностью.

**3.1.9.** Данная стратегия применима только в условиях НМИЦ и крупных федеральных центров, т. к. связана с рядом дополнительных рисков для пациентов, требует наличия мультидисциплинарной команды специалистов, включающей хирурга-онколога, врача-эндоскописта, специалиста в области МРТ диагностики опухолей малого таза, лучевого терапевта, химиотерапевта, имеющих опыт ведения пациентов с тактикой «наблюдения и ожидания». Во время каждого контрольного обследования пациенту должны быть выполнены: пальцевое исследование прямой кишки, МРТ малого таза, видеоректоскопия. С учетом недостаточного опыта учреждений в использовании подобной стратегии лечения рекомендуется обсуждать случаи использования тактики «наблюдения и ожидания» с федеральными клиниками, имеющими компетенцию в данной области (оптимально использование телемедицины).

**3.1.10.** При исходной возможности выполнения операции в объеме передней резекции прямой кишки с парциальной мезоректумэктомией, связанной с меньшим риском снижения качества жизни, использование тактики «наблюдения и ожидания» не оправдано и может рассматриваться только у пациентов с объективными противопоказаниями или крайне высоким риском проведения радикального хирургического лечения.

**3.1.11.** Возможно проведение тотальной неоадьювантной ХТ или периоперационной ХТ больным РПК сТ4НлюбаяМ0 и сТлюбаяN1–2М0. Под тотальной неоадьювантной ХТ подразумевается проведение курса ХТ в течении 16–18 недель в режиме FOLFOX или XELOX на дооперационном этапе, до или после лучевой/химиолучевой терапии. Количество курсов ХТ выбирается согласно принципам, описанным в разделе по адьювантной ХТ. Стадирование выполняется на основании данных МРТ. Периоперационная ХТ подразумевает проведение части курсов ХТ на дооперационном, а части — на послеоперационном этапе. Данный подход продемонстрировал безопасность в рамках клинических исследований, однако его влияние на отдаленные результаты до конца не изучены. Потенциальные преимущества включают более высокую частоту проведения полного курса ХТ и влияние на степень регрессии опухоли, частоту достижения полного клинического эффекта В 2 мета-анализах и 2 рандомизированных исследованиях продемонстрировано статистически значимое повышение вероятности достижения полного патоморфологического ответа при использовании тотальной неоадьювантной терапии, в одном из этих мета-анализов также продемонстрировано повышение общей и безрецидивной выживаемости. Однако, недостаточное время наблюдения за пациентами в рандомизированных исследованиях с тотальной неоадьювантной терапией не позволяет определенно сказать, что такой подход увеличивает общую выживаемость в сравнении со стандартным лечением. Потенциальные недостатки — избыточное назначение ХТ пациентам с завышением стадии по данным МРТ.

**3.1.12.** При исходно не резектабельном раке прямой кишки (T4bN0–2M0) рекомендуется проведение мелкофракционной дистанционной конформной ЛТ в комбинации с ХТ фторпиримидинами и последующей повторной оценкой резектабельности в условиях специализированных учреждений. ЛТ проводится в объеме СОД не менее 54 Гр на первичную опухоль. При технической доступности использования линейных ускорителей в режиме многопольного облучения с защитой окружающих тканей IMRT, VMAT СОД может быть увеличена до 58 Гр. При отсутствии осложнений 3–4 степени возможно дополнительное проведение ХТ по схеме XELOX или FOLFOX во время интервала до хирургического лечения. Через 10–12 недель после окончания курса ХЛТ терапии повторно выполняется МРТ малого таза, оценивается операбельность опухоли. Если резектабельности опухоли не достигнуто, допустимо назначение ХТ в режиме XELOX или FOLFOX 4–6 курсов с последующей МРТ малого таза для оценки эффекта. В случае осложненного течения со стороны первичной опухоли (кровотечение, непроходимость, наличие связанных с опухолью свищей), перед ХЛТ необходимо рассмотреть вопрос о колостомии/стентировании прямой кишки как альтернативы паллиативной резекции прямой кишки. Дальнейшие варианты лечения включают попытку радикального хирургического лечения, паллиативное хирургическое лечение, паллиативную лекарственную терапию. У пациентов старческого возраста с тяжёлыми сопутствующими заболеваниями допустимо проведение дистанционной конформной ЛТ РОД 5 Гр, СОД 25 Гр в течение 5 последовательных дней с пролонгированным интервалом (6–10 недель) до оценки эффекта и решения вопроса о проведении хирургического вмешательства. С целью увеличения шанса резектабельности после ХЛТ терапии возможно проведение системной ХТ.

## 3.2. Хирургическое лечение

**3.2.1.** Перед операцией у всех больных РПК необходимо получить информированное согласие на проведение хирургического вмешательства и формирование колостомы (даже если это не предполагается в плане операции).

**3.2.2.** При технической доступности и наличии квалифицированной бригады хирургов в референсных центрах рекомендуется проводить хирургическое лечение РПК лапароскопическим доступом. Лапароскопические резекции прямой кишки имеют ряд преимуществ, включая раннюю реабилитацию пациентов, снижение частоты развития и выраженности спаечного процесса, меньшее использование опиоидных анальгетиков, снижение сроков госпитализации, меньший риск развития послеоперационных грыж и лучший косметический результат операции. По своей онкологической эффективности лапароскопические операции по поводу РПК не уступают открытым вмешательствам, однако, требуют соответствующей подготовки хирургической бригады.

**3.2.3.** Рекомендуется при наличии противопоказаний к формированию первичного анастомоза выполнять обструктивную резекцию с формированием концевой колостомы (операция Гартмана).

- 3.2.4.** Рекомендуется выполнять следующие стандартные объёмы оперативных вмешательств у больных РПК: передняя резекция прямой кишки, низкая передняя резекция прямой кишки, брюшно-анальная резекция прямой кишки, операция Гартмана, брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки. Мобилизация прямой кишки должна выполняться только острым путём (в том числе с использованием электрохирургических и ультразвуковых инструментов высокой энергии) с соблюдением принципов тотальной или частичной мезоректумэктомии (необходимо удаление мезоректума не менее 5 см дистальнее опухоли) 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 у места отхождения от аорты либо непосредственно ниже уровня отхождения левой ободочной артерии. При этом следует при технической возможности сохранять преаортальное и нижнее брыжеечное вегетативные нервные сплетения. Мобилизацию прямой кишки следует производить в межфасциальном пространстве с сохранением (при отсутствии опухолевого поражения) правого и левого подчревных нервов, тазовых сплетений и внутренностных нервов. Рутинное выполнение расширенной аорто-подвздошно-тазовой лимфодиссекции не рекомендуется. При выполнении тотальной мезоректумэктомии (локализация опухоли ниже 10 см от края ануса) и формировании низкого колоректального анастомоза рекомендуется формировать превентивную коло- или илеостому. После тотальной мезоректумэктомии операция может завершаться формированием тазового толстокишечного резервуара или анастомоза «бок-в-конец» для улучшения функциональных результатов лечения.
- 3.2.5.** Выполнение экстралеваторной экстирпации прямой кишки показано пациентам с подтверждённым МРТ врастанием опухоли в мышцы тазового дна. При вовлечении в опухолевый процесс соседних органов и тканей возможно расширение объёма хирургического вмешательства до передней экзентерации малого таза, задней экзентерации малого таза или тотальной экзентерации малого таза
- 3.2.6.** Рекомендуется у пациентов с кишечной непроходимостью, а также со свищами, вызванными РПК, ограничивать хирургическое лечение формированием двустольной трансверзо- или сигмостомы с целью проведения последующего комбинированного лечения.
- 3.2.7.** У пациентов с не купируемым консервативно клинически значимым кровотечением и/или перфорацией с развитием перитонита, вызванными РПК, показано на первом этапе выполнение оперативного вмешательства с соблюдением принципов тотальной мезоректумэктомии. При других осложнениях опухолевого процесса предпочтение следует отдавать формированию временной или постоянной кишечной стомы. Выполнение на первом этапе хирургических вмешательств с удалением первичной опухоли возможно только в отдельных случаях по решению онкологического консилиума с участием хирурга-онколога, лучевого терапевта, химиотерапевта и документированным обоснованием невозможности проведения предоперационного лечения. В отдельных случаях, при наличии в клинике должного опыта и оборудования, разрешение непроходимости возможно путём



стентирования с последующей подготовкой пациента к плановому хирургическому или комбинированному лечению. Выбор в пользу формирования трансверзо- или сигмостомы должен определяться планом последующего хирургического лечения. При наиболее вероятной последующей операции в объеме брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки или обструктивной резекции прямой кишки (при локализации опухоли ниже 5 см от анодермальной линии и/или при вовлечении в опухолевый процесс мышц тазового дна и/или при исходной полной анальной инконтиненции) предпочтение следует отдавать формированию двухствольной сигмостомы. Во всех остальных ситуациях (при планировании любого вида сфинктеросохраняющих операций) предпочтение следует отдавать формированию трансверзостомы, которую в дальнейшем можно использовать как превентивную после формирования сигморектального анастомоза.

**3.2.8.** Рекомендуется пациентам, которым выполнены операции по поводу РПК с формированием временной кишечной стомы, с целью снижения риска послеоперационных осложнений выполнять закрытие стомы (закрытие колостомы или закрытие илеостомы) не ранее 12 недель после её формирования. У отдельных пациентов с низким риском послеоперационных осложнений по решению консилиума возможно закрытие превентивных коло- или илеостом в более ранние сроки, но только после эндоскопической (видеоколоноскопия) и рентгенологической (проктография) проверки состоятельности межкишечного анастомоза. В общей популяции риск осложнений при раннем закрытии стом выше. Закрытие колостомы или илеостомы в процессе адьювантной ХТ возможно и не связано с повышенным риском послеоперационных осложнений.

**3.2.9.** При раннем раке прямой кишки 0–I стадии (Tis–T1sm1–sm2N0M0) рекомендуется выполнять хирургическое лечение методом трансанального полнослойного эндоскопического удаления опухоли или эндоскопической резекции с диссекцией в подслизистом слое. Особенность — благоприятный прогноз (5-летняя выживаемость более 90%) и возможность применения органосохраняющих и функционально-щадящих способов лечения с высокой эффективностью. При отсутствии в клинике оборудования для выполнения трансанального эндоскопического удаления опухоли или опыта выполнения эндоскопической подслизистой диссекции показано направление пациента в специализированный центр, где возможно проведение необходимого лечения.

Показания к проведению органосохранного лечения:

- размеры опухоли < 3 см,
- поражение не более 30% окружности кишки,
- подвижность образования,
- умеренно- или высокодифференцированная аденокарцинома,
- перстневидноклеточный рак,
- степень почкования опухоли (tumor budding) 2–3.

Трансанальная эндоскопическая резекция (ТЕО, ТЕМ, TAMIS) должна сопровождаться полнослойным иссечением стенки кишки с прилежащей мезоректальной клетчаткой.

При выявлении после морфологического исследования удалённой трансанально опухоли факторов негативного прогноза выполняется стандартная операция с тотальной мезоректумэктомией (ТМЭ). Факторы негативного прогноза:

- стадия  $\geq$  pT1sm3,
- поражение краёв резекции,
- сосудистая или периневральная инвазия,
- низкодифференцированная или слизистая аденокарцинома.

Адьювантная терапия не проводится.

При выявлении после операции поражения опухолью циркулярного края резекции, назначается послеоперационная ХЛТ. При подтверждении в морфологическом заключении удовлетворительного/высокого качества мезоректумэктомии (обязательна задокументированная оценка качества мезоректумэктомии в патологоанатомическом заключении) возможно отказаться от проведения послеоперационной ХЛТ. При отсутствии предоперационного лечения при II–III стадии РПК проведение адьювантной ХТ определяется правилами ее назначения, как при раке ободочной кишки.

### 3.3. Лечение пациентов с резектабельными метастазами в печени

**3.3.1.** Рекомендуется всех больных с изолированным метастатическим поражением печени/лёгких на долечённом этапе обсуждать совместно с абдоминальными (имеющими опыт выполнения резекций печени)/торакальными хирургами-онкологами.

**3.3.2.** При генерализованном РПК с резектабельными/потенциально резектабельными синхронными метастазами в печен и/или лёгких рекомендуется выполнять хирургическое вмешательство в объёме R0, как только метастазы будут признаны резектабельными. Тактика лечения зависит от исходной резектабельности метастатических очагов. Наилучших результатов возможно добиться при достижении края резекции не менее 1 мм. При исходной возможности выполнения R0 резекции метастазов РПК в печени или лёгких, а также при переходе метастатического поражения этих органов в резектабельное состояние в процессе ХТ проведение хирургического лечения в объёме R0 может обеспечить 5-летнюю выживаемость у 30–50% пациентов. Пациентам, которые ранее получали ХТ, хирургическое вмешательство в объёме R0 необходимо выполнять, как только метастазы станут резектабельными. Пролонгация ХТ может приводить к повышению частоты токсических поражений печени, а также к «исчезновению» части метастазов, что затрудняет их идентификацию хирургом во время резекции. При наличии симптомной первичной опухоли (угрозе кишечной непроходимости/кровотечения) на первом этапе проводится хирургическое удаление первичной опухоли с лимфодиссекцией. Радиочастотная абляция (РЧА) метастазов в печени или стереотаксическое лучевое воздействие может применяться как в дополнение к резекции для достижения радикальности вмешательства, так и самостоятельно при невозможности хирургического лечения. Добавление моноклональных антител к ХТ не показано при резектабельных метастазах, так как может ухудшать отдаленные результаты.

- 3.3.3.** При генерализованном раке прямой кишки с нерезектабельными синхронными метастазами рекомендуется проведение максимально эффективной ХТ, задачей которой является достижение объективного эффекта и перевод нерезектабельных метастазов в резектабельные. Показано применение двойных или тройных комбинаций (mFOLFOX6, XELOX или FOLFIRI, XELIRI, FOLFOXIRI). В случае отсутствия мутации RAS и BRAF возможно добавление к режимам ХТ FOLFIRI или FOLFOX или FOLFOXIRI (но не XELOX/XELIRI или FLOX) анти-EGFR МКА, что позволяет увеличить частоту выполнения R0-резекций печени. Альтернативой является добавление бевацизумаба к любому режиму ХТ (вне зависимости от мутации RAS и BRAF), что повышает частоту выраженного лекарственного патоморфоза по сравнению с одной ХТ. Другой возможной опцией повышения резектабельности является применение «тройной» комбинации FOLFOXIRI, к которой возможно добавление МКА, однако более высокая токсичность режима требует осторожности при его назначении; при MSI-H — монотерапия анти-PD-1-антителами — ниволумабом или пембролизумабом или комбинация ниволумаба и ипилиумаба. Внутриаартериальная ХТ остается экспериментальным методом и не рекомендуется к рутинному применению в 1-й линии терапии. Различные методы эмболизации печеночной артерии, внутриаартериальная ХТ могут применяться у отдельных пациентов с изолированным или преобладающим метастатическим поражением печени при исчерпанности возможностей системной терапии. Больные, у которых ответ на лечение недостаточен для перевода опухоли в резектабельное состояние, подлежат паллиативному лекарственному лечению. Вопрос об удалении первичной опухоли решается индивидуально с учётом риска развития связанных с ней осложнений. При условии хорошего ответа на проводимую терапию проводится повторная оценка резектабельности метастатических очагов.
- 3.3.4.** При метакронных резектабельных метастазах рака прямой кишки в печени или лёгких рекомендуется хирургическое лечение с послеоперационной ХТ двойными (FOLFOX, XELOX) комбинациями препаратов. При исходной возможности выполнения R0 резекции метастазов РПК в печени или лёгких, а также при переходе метастатического поражения этих органов в резектабельное состояние в процессе ХТ проведение хирургического лечения в объёме R0 может обеспечить 5-летнюю выживаемость у 30–50% пациентов. Альтернативой данному подходу является проведение периоперационной (около 3 мес. терапии FOLFOX или XELOX до резекции печени и столько же после нее) ХТ.
- 3.3.5.** При исходно резектабельных метастатических очагах после успешного проведения R0 или R1 резекции рекомендуется проведение адьювантной ХТ. Альтернативой немедленному хирургическому лечению является проведение периоперационной системной ХТ (FOLFOX, XELOX). После 4–6 циклов выполняется одновременное или последовательное удаление метастазов и первичной опухоли, а после операции продолжается проводимая ранее ХТ до суммарной продолжительности 6 месяцев. Добавление моноклональных антител к ХТ при резектабельных метастазах в печени не показано, так как может ухудшать отдаленные результаты.
- 3.3.6.** При потенциально резектабельных синхронных и метакронных метастатических очагах рекомендуется проведение максимально эффективной ХТ, задачами которой

являются достижение объективного эффекта и перевод нерезектабельных метастазов в резектабельные (FOLFOX, XELOX или FOLFIRI, XELIRI, FOLFOXIRI).

- 3.3.7.** При потенциально резектабельных метастатических очагах в случае отсутствия мутаций в генах семейства RAS и BRAF рекомендуется добавление к режимам XT FOLFIRI или FOLFOX или FOLFOXIRI анти-EGFR МКА (цетуксимаб или панитумумаб). При правосторонней локализации опухоли и отсутствие мутаций генов RAS и BRAF возможной альтернативой анти-EGFR-антителам является бевацизумаб.
- 3.3.8.** При потенциально резектабельных метастатических очагах при наличии мутации RAS рекомендовано добавление бевацизумаба к любому из указанных выше режимов XT независимо от локализации первичной опухоли при наличии в клинике лекарственных препаратов.
- 3.3.9.** При потенциально резектабельных метастатических очагах при наличии мутации BRAF рекомендовано назначение режима XT FOLFOXIRI с МКА (бевацизумабом).
- 3.3.10.** В случае назначения таргетных препаратов после перевода метастазов в операбельное состояние и выполнения R0 резекции метастатических очагов проводится XT до суммарной продолжительности 6 месяцев. Анти-EGFR-антитела, бевацизумаб и иринотекан следует в послеоперационном периоде отменить. При R1/2 резекции возможно продолжение предоперационной комбинации химиопрепаратов и МКА до суммарной продолжительности 6 месяцев с возможным обсуждением с пациентом перехода на поддерживающую терапию.
- 3.3.11.** При потенциально резектабельных метастазах с MSI-H рекомендовано рассматривать назначение в первой линии комбинации ниволумаба и ипилимумаба или, при отсутствии мутаций в генах RAS, пембролизумаба в монорежиме до прогрессирования или перевода опухоли в резектабельное состояние. Оптимальная продолжительность иммунотерапии после выполнения R0-резекции точно не определена, но при удовлетворительной переносимости она рекомендуется на протяжении не менее 1 года с учетом предоперационного этапа.
- 3.3.12.** При изолированном поражении метастазами брюшины после достижения ремиссии на фоне системной терапии в течение 4–6 месяцев, рекомендовано рассмотреть возможно удаление метастазов с брюшины.

## 3.4. Функционально не операбельный рак прямой кишки

- 3.4.1.** При функционально не операбельном РПК (на фоне тяжелой сопутствующей патологии) рекомендуется проведение паллиативного лекарственного лечения либо симптоматической терапии. Возможно стентирование опухоли или формировании разгрузочной кишечной стомы. Риск проведения операции превышает риск, связанный с прогрессированием онкологического заболевания. Решение о наличии противопоказаний к хирургическому лечению может приниматься только на консилиуме с участием хирурга, терапевта, анестезиолога, реаниматолога. Больные данной группы подлежат паллиативному

лекарственному лечению либо симптоматической терапии. Возможно стентирование опухоли или формировании разгрузочной кишечной стомы.

### 3.5. Рецидивы рака прямой кишки

**3.5.1.** При рецидиве РПК рекомендовано проведение предоперационной дистанционной конформной ЛТ РОД 2 Гр, СОД 44 Гр на зону регионарного метастазирования, СОД 54–58 Гр на зону рецидива (в случае, если ЛТ не проводилась ранее), затем рассмотреть возможность повторного хирургического лечения, при невозможности проведения повторного хирургического лечения рекомендована системная ХТ. Даже если пациенту ранее проводилась ЛТ, необходимо рассмотреть вопрос о возможности дополнительного облучения или локального стереотаксического лучевого воздействия. Операцию выполняют через 10–12 недель после ХЛТ. В случае невозможности проведения ЛТ и хирургического вмешательства проводят паллиативную ХТ.

**3.5.2.** При рецидиве РПК, если ЛТ проводилась ранее, рекомендована консультация лучевого терапевта на предмет возможности проведения повторного курса ЛТ, проведение повторного курса ЛТ при технической возможности. Конкретная схема и дозы повторных курсов ЛТ определяются индивидуально, т. к. возможность проведения повторного лечения зависит от большого количества факторов, включая использованное во время первого курса ЛТ оборудование, особенности выбранного во время первичного лечения объёма облучения и сроков после завершения последнего курса ЛТ. Не всем пациентам возможно проведение повторных курсов ЛТ. Проведение повторных курсов ЛТ с СОД менее 30 Гр нецелесообразно.

### 3.6. Адьювантная химиотерапия

Рекомендовано назначать адьювантную ХТ в зависимости от проведения предоперационной ХЛТ. В случаях предоперационного химиолучевого лечения назначение адьювантной ХТ основано на результатах патоморфологического исследования. При урТ3–4N0 или урТ1–4N + проводится адьювантная ХТ по схеме XELOX или FOLFOX, суммарно до 6 месяцев терапии (включая и длительность предоперационного лечения). При урТ1–2N0 проводится адьювантная ХТ фторпиримидинами в монорежиме (в случае отсутствия MSI-H в опухоли) или 3 месяца комбинацией XELOX. При урТ0N0 адьювантная ХТ не проводится или может быть проведена фторпиримидинами в монорежиме или 3 месяца комбинацией XELOX. При рТ3–4N0 или рТ1–3N1–2 в случае, если ЛТ не была проведена до операции, адьювантная ХТ назначается по рекомендациям лечения рака ободочной кишки. Обнаруженная микросателлитная нестабильность опухоли при II стадии свидетельствует о хорошем прогнозе и проведение ХТ, как правило, не требуется при условии отсутствия рТ4N0. Минимальный объем ХТ при III стадии включает в себя фторпиримидины, которые можно применять в различных вариантах: инфузионный (режим De Gramont) или перорально (капецитабин) (табл. 3). Оптимальный объем адьювантной ХТ при III стадии включает комбинацию оксалиплатина с фторпиримидинами. Наиболее

эффективными являются режимы FOLFOX или XELOX. Комбинация оксалиплатина со струйным фторурацилом (режим FLOX) обладает схожей эффективностью, но сопряжена с высокой токсичностью (является вариантом выбора при развитии кардиотоксичности при применении капецитабина или длительных инфузий фторурацила) (табл. 4). При развитии в процессе ХТ симптомов полинейропатии 2 степени рекомендуется отмена оксалиплатина и продолжение монотерапии фторпиримидинами. В адъювантной терапии колоректального рака не должны применяться иринотекан и таргетные препараты, в частности, бевацизумаб, цетуксимаб, панитумумаб, афлиберцепт, рамуцирумаб, регорафениб. Нет данных и об эффективности иммунотерапии в адъювантном режиме. Если адъювантное лечение не было начато в течение 3–4 месяцев, при отсутствии признаков прогрессирования, пациент остается под динамическим наблюдением. У пациентов 70 лет и старше добавление оксалиплатина к аналогам пиримидина не увеличивает значимо общей выживаемости, тем не менее, режим ХТ в данной группе пациентов определяется индивидуально.

**Таблица 3.** Режимы фторпиримидинов, применяемые в лечении колоректального рака

Режим	Схема
Модифицированный LV5FU2 (модифицированный режим De Gramont)	Кальция фолинат 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 часов с последующим болюсом фторурацила 400 мг/м <sup>2</sup> и с последующей 46-часовой инфузией фторурацила 2400 мг/м <sup>2</sup> (по 1200 мг/м <sup>2</sup> в сутки). Начало очередного курса на 15 день
Капецитабин	2000–2500 мг/м <sup>2</sup> в сутки внутрь 1–14 дни. Начало очередного курса на 22 день

**Таблица 4.** Режимы оксалиплатина и фторпиримидинов, применяемые в лечении колоректального рака

Режим	Схема
Модифицированный FOLFOX 6	Оксалиплатин 85 мг/м <sup>2</sup> 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 часов с последующим болюсом ФУ 400 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно и 46-часовой инфузией фторурацила 2400 мг/м <sup>2</sup> (по 1200 мг/м <sup>2</sup> в сутки). Начало очередного курса на 15-й день
XELOX	Оксалиплатин 130 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м <sup>2</sup> в сутки 1–14 дни. Начало очередного курса на 22-й день
FLOX	Оксалиплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в течение 2 часов (дни 1; 15 и 29 каждого цикла) + кальция фолинат 20 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно и с последующим болюсом фторурацила 500 мг/м <sup>2</sup> еженедельно в течение 6 недель с последующим 2-недельным перерывом

## 3.7. Паллиативная химиотерапия

**3.7.1.** У пациентов со злокачественными опухолями толстой кишки рекомендуется проведение противоопухолевой лекарственной терапии в соответствие с общими принципами,

изложенными в «Практических рекомендациях по общим вопросам проведения противоопухолевой лекарственной терапии» Российского общества клинической онкологии.

**3.7.2.** У пациентов с нерезектабельными метастазами и бессимптомной первичной опухолью с целью улучшения переносимости ХТ и качества жизни пациента рекомендуется не удалять первичную опухоль. По результатам проспективного рандомизированного исследования удаление бессимптомной первичной опухоли при нерезектабельных метастазах не улучшает ни выживаемость без прогрессирования, ни общую выживаемость, однако ухудшает переносимость ХТ.

Рекомендуется у отдельных пациентов с малосимптомным процессом (ECOG 0–1) при невозможности назначения в терапии 1-й линии иринотекана или оксалиплатина назначать в качестве 1-й линии монотерапию фторпиримидинами (табл. 3). При прогрессировании заболевания рекомендуется рассмотреть возможность добавления к режиму оксалиплатина, а в 3-й линии — иринотекана в редуцированных дозах (табл. 4, 5). При MSI-H возможно назначение в 1-й линии пембролизумаба в монорежиме или комбинации ипилиумаба с ниволумабом.

**3.7.2.1.** Большему числу пациентов рекомендуются и другие возможные варианты 1-й линии ХТ: применение двойных комбинаций препаратов (FOLFOX, XELOX или XELIRI, FOLFIRI, FOLFOXIRI) на протяжении не менее 3–4 мес. с последующей возможной поддерживающей терапией фторпиримидинами. Терапия оксалиплатином в монорежиме малоэффективна; он должен применяться в комбинации с фторпиримидинами. При прогрессировании заболевания после ранее достигнутого эффекта необходимо рассмотреть вопрос о повторном применении эффективного ранее режима.

**3.7.2.2.** У пациентов с клинически значимыми симптомами заболевания (ECOG 1–2) и обширной диссеминацией рекомендуется использование в 1-й линии двойных комбинаций препаратов (FOLFOX, XELOX или XELIRI, FOLFIRI) на протяжении не менее 3–4 мес. с последующей возможной поддерживающей терапией фторпиримидинами. Если после 1-й линии терапии опухолевый процесс прогрессирует, 2-я линия терапии может быть назначена пациентам с удовлетворительным общим статусом (ECOG  $\leq 2$ ). При резистентности к режиму FOLFOX (XELOX) в качестве 2-й линии обычно назначают режим FOLFIRI/XELIRI или монотерапию иринотеканом, при резистентности к иринотекану в 1-й линии в режиме FOLFIRI — FOLFOX/XELOX (табл. 4, 5). Если прогрессирование заболевания наблюдается в ходе адъювантной ХТ или после нее, оптимальным вариантом 1-й линии терапии будет режим с применением иринотекана (FOLFIRI/XELIRI), который, по результатам поданализов рандомизированных исследований, дает лучшие результаты в сравнении с режимом FOLFOX или FOLFOXIRI. При прогрессировании на фоне или после терапии 1-й линии по схеме FOLFOXIRI оптимальным режимом 2-й линии является FOLFIRI. При хорошем соматическом статусе возможно рассмотреть и повторное назначение режима FOLFOXIRI.

**3.7.2.3.** Ослабленным пациентам (состояние по шкале ECOG 3–4 баллов) рекомендуется малотоксичная монокимиотерапия фторпиримидинами или симптоматическая терапия.

**3.7.2.4.** В качестве оптимального лечения к вышеперечисленным режимам рекомендуется добавление МКА (бевацизумаба, цетуксимаба или панитумумаба), что увеличивает продолжительность жизни (при доступности соответствующих препаратов). Бевацизумаб в монотерапии малоэффективен. Рекомендуется продолжение терапии бевацизумабом с фторпиримидинами до прогрессирования заболевания. В случае прогрессирования возможно продолжение применения бевацизумаба со сменой режима. На сегодняшний день не известны клинические или молекулярные факторы, предсказывающие эффективность бевацизумаба. Наибольшую активность бевацизумаб демонстрирует в 1-й и 2-й линиях терапии; добавление бевацизумаба к режимам на основе оксалиплатина или иринотекана во 2-й линии лечения статистически значимо увеличивает продолжительность жизни. Во 2-й линии терапии возможно назначение других антиангиогенных МКА — афлиберцепта или рамуцирумаба, которые применяются только в сочетании с режимом FOLFIRI (возможна комбинация с иринотеканом и режимом De Gramont). В отличие от бевацизумаба моноклональные анти-EGFR-антитела (цетуксимаб и панитумумаб) активны как в режиме монотерапии, так и в комбинации с ХТ, но лишь у пациентов с отсутствием мутации RAS и BRAF и при локализации первичной опухоли в левых отделах толстой кишки. Анти-EGFR-антитела не должны применяться с капецитабином, режимами FLOX, IFL, XELOX, XELIRI. Самостоятельная активность цетуксимаба и панитумумаба позволяет рекомендовать их режиме монотерапии в качестве 3–4-й линии. Совместное применение бевацизумаба и анти-EGFR-антител ухудшает результаты лечения и не рекомендуется.

**3.7.3.** При MSI-H в 1-й линии возможно назначение пембролизумаба в монорежиме или комбинации ипилимумаба с ниволумабом. У пациентов с мутацией в генах RAS пембролизумаб в монорежиме показал меньшую эффективность в 1-й линии в сравнении с пациентами без мутаций; при применении схемы ипилимумаба с ниволумабом данных тенденций отмечено не было. С учетом возможного риска раннего прогрессирования при применении монотерапии анти-PD-1-антителами при раке толстой кишки у пациентов с большим объемом опухолевого поражения возможно рассмотреть назначение комбинации режима FOLFOX/XELOX с пембролизумабом.

**3.7.4.** Оптимальной продолжительностью 1-й линии лечения двойными или тройными комбинациями считается терапия в течение не менее 3–4 мес. с последующей поддержкой фторпиримидинами (стратегия «поддерживающей» терапии имеет преимущества перед полным прекращением лечения). В случае применения комбинации ХТ с применением бевацизумаба поддерживающая терапия бевацизумабом и фторпиримидинами должна проводиться до появления признаков прогрессирования болезни или неприемлемой токсичности. При использовании комбинации ХТ с анти-EGFR-антителами также рекомендуется поддерживающая терапия комбинацией инфузий кальция фолината, фторурацила и анти-EGFR-антител или монотерапия антителами до прогрессирования заболевания. В тоже время существуют подходы по переводу больных под динамическое наблюдение или назначение интермиттирующего режима. Выбор того или иного подхода определяется после обсуждения с пациентом. Для 2-й и последующих линий ХТ оптимальный подход по продолжительности лечения не изучен и должен также определяться в индивидуальном порядке.



- 3.7.5.** На выживаемость пациентов влияет и последовательность назначения таргетной терапии. Так, если в 1-й линии терапии был бевацизумаб, то во 2-й линии оптимально продолжать антиангиогенную терапию даже при отсутствии мутаций в генах RAS и BRAF. Если в 1-й линии был цетуксимаб или панитумумаб, во 2-й линии оптимально назначать схемы с включением бевацизумаба или афлиберцепта или рамуцирумаба. Продолжение цетуксимаба или панитумумаба при прогрессировании на данном классе препаратов не улучшает показатели выживаемости даже при отсутствии мутаций в генах RAS и BRAF.
- 3.7.5.1.** У пациентов с прогрессированием заболевания при применении оксалиплатина, иринотекана и фторпиримидинов, бевацизумаба и анти-EGFR-антител (по показаниям) возможно назначение регорафениба или трифлуридина/типирацила (последний на момент написания Рекомендаций не был зарегистрирован на территории РФ). В случае низкого функционального статуса пациента начальная доза регорафениба может быть снижена в 1-м курсе. Проведенные исследования показали, что возможно проводить терапию регорафенибом в режиме: 80 мг в сутки р. о.— 1-я неделя, 120 мг в сутки р. о.— 2-я неделя, 160 мг в сутки р. о.— 3-я неделя, затем 1 неделя перерыва. Эскалация дозы возможна только при удовлетворительной переносимости препарата.
- 3.7.5.2.** Во 2-й и последующих линиях терапии при наличии в опухоли MSI-H возможно назначение монотерапии анти-PD-1-антителами — ниволумабом или пембролизумабом в монорежиме или комбинацией ниволумаба и ипилимумаба. Последний вариант характеризуется большей частотой достижения объективного ответа.
- 3.7.6.** При мутации в гене BRAF в качестве 1-й линии при удовлетворительном состоянии пациента и при отсутствии противопоказаний рекомендуется, если необходимо достичь объективного эффекта, назначать режим FOLFOXIRI в комбинации с применением МКА бевацизумаба, во всех остальных случаях возможно назначение режима FOLFOX или XELOX с МКА бевацизумабом. При прогрессировании заболевания в ходе 1-й линии терапии при мутации в гене BRAF возможно назначение режима FOLFIRI с использованием афлиберцепта/бевацизумаба/рамуцирумаба или комбинации анти-EGFR-антител с BRAF +/- MEK-ингибиторами (табл. 6). При сочетании мутации в гене BRAF и MSI-H предпочтение отдается иммунотерапии: комбинации ипилимумаба с ниволумабом или пембролизумабу или ниволумабу в монорежиме.
- 3.7.7.** В 3-й и последующих линиях терапия при гиперэкспрессии или амплификации гена HER2 в отсутствие мутаций в генах RAS возможно назначение комбинаций трастузумаба и лапатиниба или трастузумаба и пертузумаба.
- 3.7.8.** В 3-й и последующих линиях терапии рекомендовано повторное назначение режимов ХТ в сочетании или без таргетной терапии, которые были эффективны ранее.

**Таблица 5.** Режимы с иринотеканом и моноклональные антитела, применяемые в лечении колоректального рака

FOLFIRI	Иринотекан 180 мг/м <sup>2</sup> 90-минутная инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 часов с последующим болюсом фторурацила 400 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно и 46-часовой инфузией фторурацила 2400 мг/м <sup>2</sup> (по 1200 мг/м <sup>2</sup> в сутки). Начало очередного курса на 15-й день
FOLFOXIRI <sup>1</sup>	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, кальция фолинат 200 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 часов с последующей 46–48 часовой инфузией фторурацила 2400–3200 мг/м <sup>2</sup> . Начало очередного курса на 15-й день
XELIRI <sup>1</sup>	Иринотекан 180–200 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, капецитабин 1600–1800 мг/м <sup>2</sup> /сутки 1–14 дни. Начало очередного курса на 22-й день
Иринотекан	Иринотекан 250–300 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день. Начало очередного курса на 22-й день. Или 180 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, начало очередного курса на 15-й день
Бевацизумаб	7,5 мг/кг в/в в 90–60–30-минутная инфузия каждые 3 недели или 5 мг/кг каждые 2 недели (в зависимости от применяемого режима ХТ); может применяться с любым режимом ХТ метастатического рака толстой кишки)
Афлиберцепт	4 мг/кг в/в 1-часовая инфузия каждые 2 недели (вместе с режимом FOLFIRI во 2-й линии терапии или иринотеканом или режимом De Gramont)
Цетуксимаб	400 мг/м <sup>2</sup> в/в 1-часовая инфузия в 1-й день, далее по 250 мг/м <sup>2</sup> еженедельно (может применяться в монорежиме, с иринотеканом, с режимами De Gramont, FOLFOX, FOLFIRI и FOLFOXIRI при метастатическом раке толстой кишки). Возможно назначение цетуксимаба в дозовом режиме 500 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно 1 раз в 2 недели
Панитумумаб	6 мг/кг в/в 1-часовая инфузия каждые 2 недели (может применяться в монорежиме, с иринотеканом, с режимами De Gramont, FOLFOX, FOLFIRI и FOLFOXIRI при метастатическом раке толстой кишки)
Рамуцирумаб	8 мг/кг в/в 1-часовая инфузия каждые 2 недели (вместе с режимом FOLFIRI во 2-й линии терапии или иринотеканом или режимом De Gramont)
Регорафениб	160 мг 1 раз в день р. о. 1–21 дни, 1 неделя перерыв или 80 мг в сутки р. о. — 1 неделя, 120 мг в сутки р. о — 2 неделя, 160 мг в сутки р. о—3 неделя, затем — 1 неделя перерыв. Эскалация дозы возможна только при удовлетворительной переносимости препарата
Пембролизумаб	200 мг в/в капельно 30 минут каждые 3 недели или 400 мг в/в каждые 6 недель (только при MSI-H)
Ниволумаб	240 мг или 3 мг/кг в/в капельно 30 минут каждые 2 недели или 480 мг в/в каждые 4 недели (только при MSI-H)
Ниволумаб + ипилиумаб	Ниволумаб 3 мг/кг в/в капельно 30 минут каждые 3 недели и Ипилиумаб 1 мг/кг в/в капельно 30 минут 1 раз в 3 недели (4 введения, в дальнейшем продолжается монотерапия ниволумабом в дозе 240 мг или 3 мг/кг в/в капельно 1 раз в 2 недели или 480 мг в/в капельно 1 раз в 4 недели (во 2-й и последующих линиях) (только при MSI-H) или ниволумаб 3 мг/кг в/в капельно 30 минут каждые 2 недели и ипилиумаб 1 мг/кг в/в капельно 30 минут 1 раз в 6 недель до прогрессирования или непереносимой токсичности в первой линии (при MSI-H)

Трастузумаб + лапатиниб	Трастузумаб 4 мг/кг в/в в первый день первого цикла, затем 2 мг/кг в/в—еженедельно. Лапатиниб 1000 мг внутрь ежедневно (только при гиперэкспрессии или амплификации HER2)
Трастузумаб + пертузумаб	Трастузумаб 8 мг/кг в/в—нагрузочная доза в первый день первого цикла, затем 6 мг/кг в/в — каждые 21 день. Пертузумаб—840 мг в/в нагрузочная доза в 1-й день 1-го цикла, затем 420 мг в/в—каждые 21 день (только при гиперэкспрессии или амплификации HER)
Трифлуридин/типирацил (TAS-102) <sup>2</sup>	По 35 мг/м <sup>2</sup> × 2 раза в 1–5-й и 8–12-й дни внутрь. Начало очередного курса на 29 день +/-бевацизумаб 5 мг/кг в/в капельно 1 день 1 раз в 2 недели

<sup>1</sup> Режим характеризуется более высокой, чем FOLFIRI, частотой развития диареи

<sup>2</sup> На момент написания рекомендаций препарат еще не был зарегистрирован в РФ.

Возможность проведения ХТ ± таргетной терапии в соответствии с рекомендациями определяется доступностью лекарственных препаратов

**Таблица 6.** Режимы, применяемые в лечении колоректального рака с мутацией в гене BRAF во 2-й и последующих линиях

FOLFIRI	Иринотекан 180 мг/м <sup>2</sup> 90-минутная инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 часов с последующим болюсом фторурацила 400 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно и 46-часовой инфузией фторурацила 2400 мг/м <sup>2</sup> (по 1200 мг/м <sup>2</sup> в сутки). Начало очередного курса на 15-й день. Возможно добавление бевацизумаба в дозе 5 мг/кг или афлиберцепта в дозе 4 мг/кг или рамуцирумаба 8 мг/кг в/в капельно в 1-й день каждого курса
Иринотекан + BRAF ингибитор+ цетуксимаб	Иринотекан 180 мг/м <sup>2</sup> 90-минутная инфузия в 1-й день, цетуксимаб 400 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно в 1-й день, затем по 250 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно еженедельно с 8-го дня, вемурафениб 960 мг внутрь 2 раза в день ежедневно
BRAF + MEK ингибитор+ панитумумаб	Дабрафениб 150 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно траметиниб 2 мг 1 раз в день внутрь ежедневно панитумумаб 6 мг/кг в/в капельно в 1-й день 1 раз в 2 недели или цетуксимаб 400 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно в 1-й день, затем по 250 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно еженедельно
BRAF + MEK-ингибитор	Вемурафениб 960 мг внутрь 2 раза в день ежедневно и кобиметиниб 60 мг в день 3 недели приема 1 неделя перерыв
BRAF + анти-EGFR-антитела	Дабрафениб 150 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно панитумумаб 6 мг/кг в/в капельно в 1-й день 1 раз в 2 недели или цетуксимаб 400 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно в 1-й день, затем по 250 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно еженедельно или вемурафениб 960 мг внутрь 2 раза в день ежедневно панитумумаб 6 мг/кг в/в капельно в 1-й день 1 раз в 2 недели или цетуксимаб 400 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно в 1-й день, затем по 250 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно еженедельно

Возможность проведения ХТ ± таргетной терапии в соответствии с рекомендациями определяется доступностью лекарственных препаратов.

## 4. СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

- 4.1. Пациентам с острым кровотечением рекомендуется выполнить срочное эндоскопическое исследование и начать системную гемостатическую терапию. В зависимости от результатов исследования производят эндоскопическую остановку кровотечения. При невозможности/неэффективности эндоскопического гемостаза проводится экстренное хирургическое вмешательство.
- 4.2. При опухолевом стенозе рекомендуется установка саморасправляющегося стента в зону опухолевого стеноза или оперативное лечение (колостомия/илеостомия).
- 4.3. При болевом синдроме рекомендуется проведение дистанционной ЛТ, медикаментозной терапии, локорегионарной анестезии в зависимости от причины болевого синдрома.
- 4.4. При лечении асцита рекомендуется рассмотреть возможность применения диуретиков и лапароцентеза.
- 4.5. Целью так называемой «наилучшей поддерживающей терапии» является профилактика и облегчение симптомов заболевания и поддержание качества жизни пациентов и их близких, независимо от стадии заболевания и потребности в других видах терапии. В случае РПК меры, направленные на облегчение основных симптомов, способствуют увеличению продолжительности жизни.

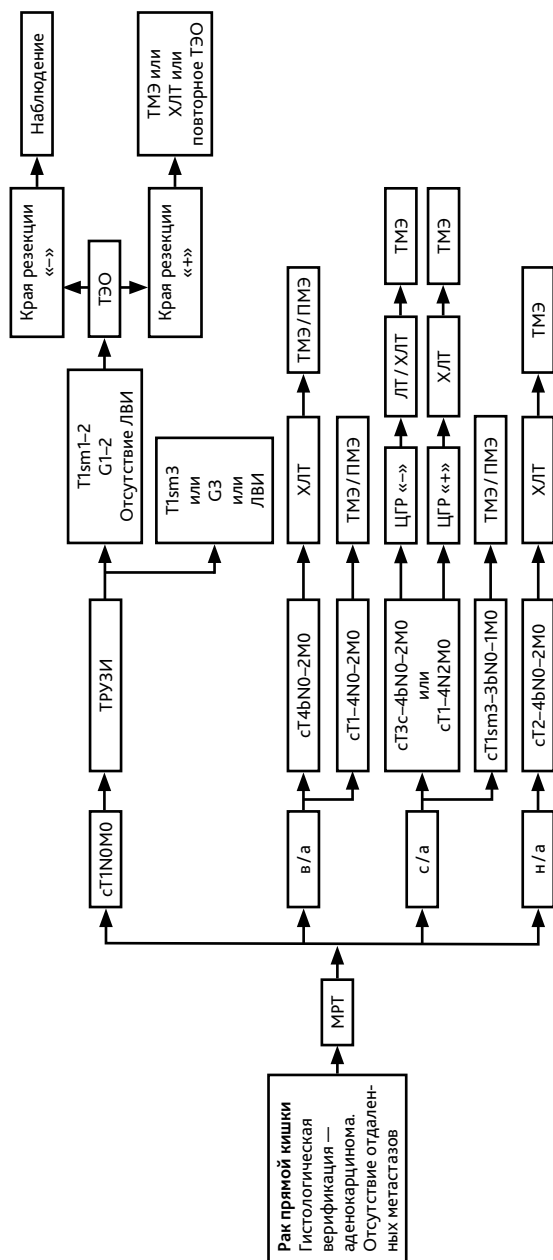
## 5. НАБЛЮДЕНИЕ

- 4.1. Основной задачей наблюдения является раннее выявление прогрессирования заболевания с целью своевременного начала ХТ или хирургического лечения резектабельных метастатических очагов, рецидивных опухолей, а также выявление метакронных опухолей ободочной кишки.
- 4.2. Рекомендуется соблюдать следующую периодичность и методы наблюдения после завершения первичного лечения по поводу РПК: в первые 1–2 года физикальный осмотр и сбор жалоб рекомендуется проводить каждые 3–6 мес., с 3-го по 5-й годы — 1 раз в 6–12 мес. По прошествии 5 лет с момента операции визиты проводятся ежегодно или при появлении жалоб.
- 4.3. Объем обследования:
  - анамнез и физикальное обследование;
  - онкомаркеры РЭА каждые 3 мес. — в первые 2 года, в последующие 3 года — каждые 6 мес.
  - колоноскопия — через 1 и 3 года после резекции первичной опухоли, далее — каждые 5 лет для 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, ее производят в течение 3–6 мес. после резекции.

- УЗИ органов брюшной полости и малого таза — каждые 3–6 мес. в зависимости от риска прогрессирования;
- R-графия органов грудной клетки — каждые 12 мес.;
- КТ органов грудной и брюшной полости с в/в контрастированием однократно через 12–18 мес. после операции.

Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при РПК представлен на рис. 1 и в Приложении.



ЛВИ — лимфоваскулярная инвазия

ТМЭ — тотальная мезоректумэктомия

ПМЭ — парциальная мезоректумэктомия

ЦР — циркулярная граница резекции

ТЭО — трансанальная эндоскопическая операция

в/а — локализация опухоли в верхне-ампулярном отделе прямой кишки

с/а — локализация опухоли в средне-ампулярном отделе прямой кишки

н/а — локализация опухоли в нижне-ампулярном отделе прямой кишки

ХЛТ — химиолучевая терапия.

Рис. 1. Алгоритм диагностических и лечебных мероприятий при раке прямой кишки без отделенных метастазов.

## Приложение А. Критерии для генетического обследования пациентов с подозрением на синдром Линча

### Критерии отбора, разработанные ФГБУ «ГНЦК им. А. Н. Рыжих» для российских пациентов

1. Пациент с колоректальным раком в возрасте до 43 лет.
2. Наряду с колоректальным раком еще 2 и более случаев злокачественных опухолей любой локализации у самого больного или у кровных родственников независимо от возраста.

### Критерии Amsterdam I

1. По крайней мере, у 3 родственников присутствует гистологически верифицированный колоректальный рак, один из них — родственник 1-й линии.
2. Заболевание прослеживается, по крайней мере, в 2 поколениях.
3. По крайней мере, у 1 из родственников колоректальный рак диагностирован в возрасте до 50 лет.
4. Семейный аденоматозный полипоз исключен.

### Критерии Amsterdam II

1. По крайней мере, у 3 родственников развился рак, связанный с синдромом Линча (колоректальный рак, рак эндометрия, рак желудка, яичников, мочеточника/почечной лоханки, головного мозга, тонкой кишки, гепатобилиарного тракта и кожи (сальных желез)), один из них — родственник 1-й линии.
2. Заболевание прослеживается, по крайней мере, в 2 поколениях.
3. По крайней мере, у 1 из родственников связанный с синдромом Линча рак диагностирован в возрасте до 50 лет.
4. Семейный аденоматозный полипоз исключен в случаях наличия колоректального рака.
5. Опухоли по возможности должны быть верифицированы.

### Критерии Bethesda для тестирования на MSI (микросателлитную нестабильность)

1. Колоректальный рак у пациента младше 50 лет.
2. Наличие синхронного, метакронного колоректального рака для другого рака, который может быть связан с синдромом Линча, вне зависимости от возраста.
3. Колоректальный рак с выявленным при гистологическом исследовании MSI-H у пациента в возрасте до 60 лет.
4. Колоректальный рак у одного или более родственника 1-й линии с заболеванием, которое может быть связано с синдромом Линча, по крайней мере, 1 из случаев заболевания выявлен в возрасте до 50 лет.
5. Колоректальный рак у 2 или более родственников 1-й или 2-й линии с заболеваниями, которые могут быть связаны с синдромом Линча, вне зависимости от возраста.

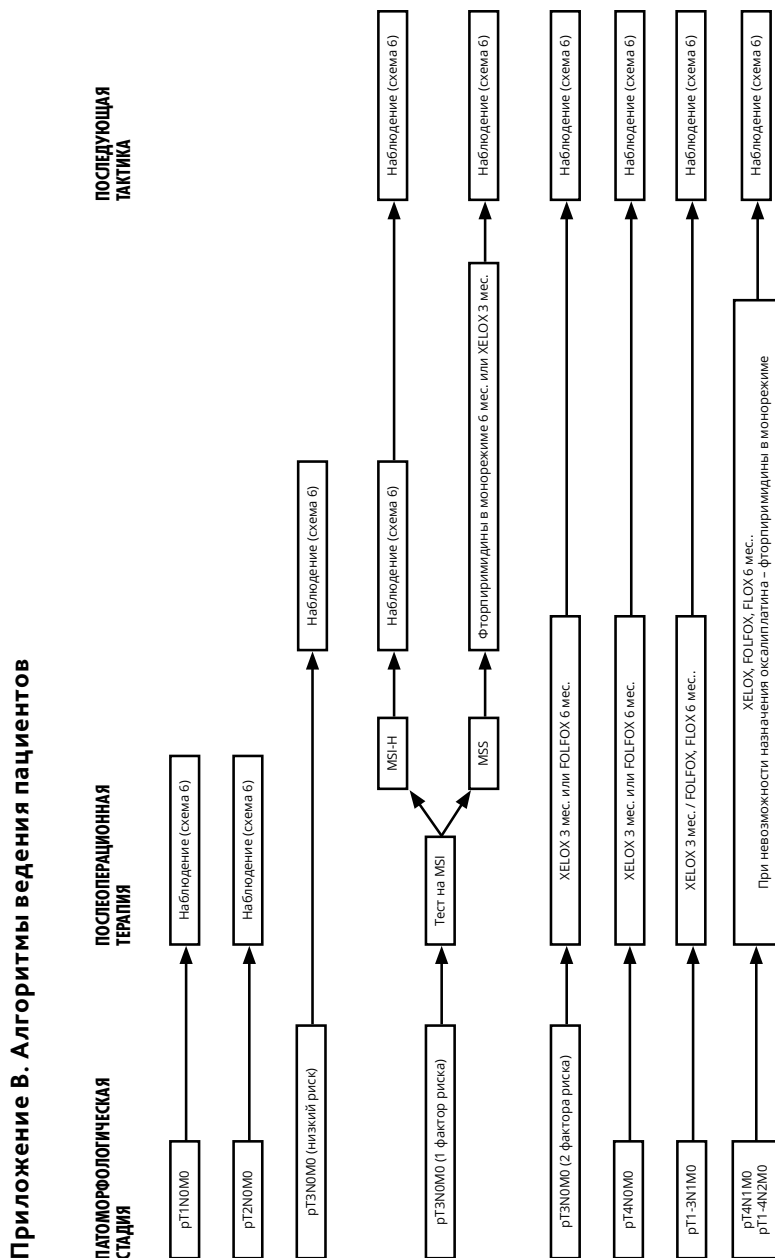
## Приложение Б. План контрольных обследований пациента после завершения лечения

Методы исследования	Сроки контрольных обследований пациента после завершения лечения																	
	1 год			2 год			3 год			4–5 годы			Далее					
	3 мес.	6 мес.	9 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	
Консультация врача-онколога (сбор жалоб + физикальный осмотр)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				x
Онкомаркер РЭА	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				
УЗИ органов брюшной полости и малого таза	x				x			x			x			x				x
Рентгенография органов грудной клетки													x					x
КТ органов грудной и брюшной полости с в/в контрастированием													x					
Колоноскопия <sup>1</sup>																		каждые 5 лет

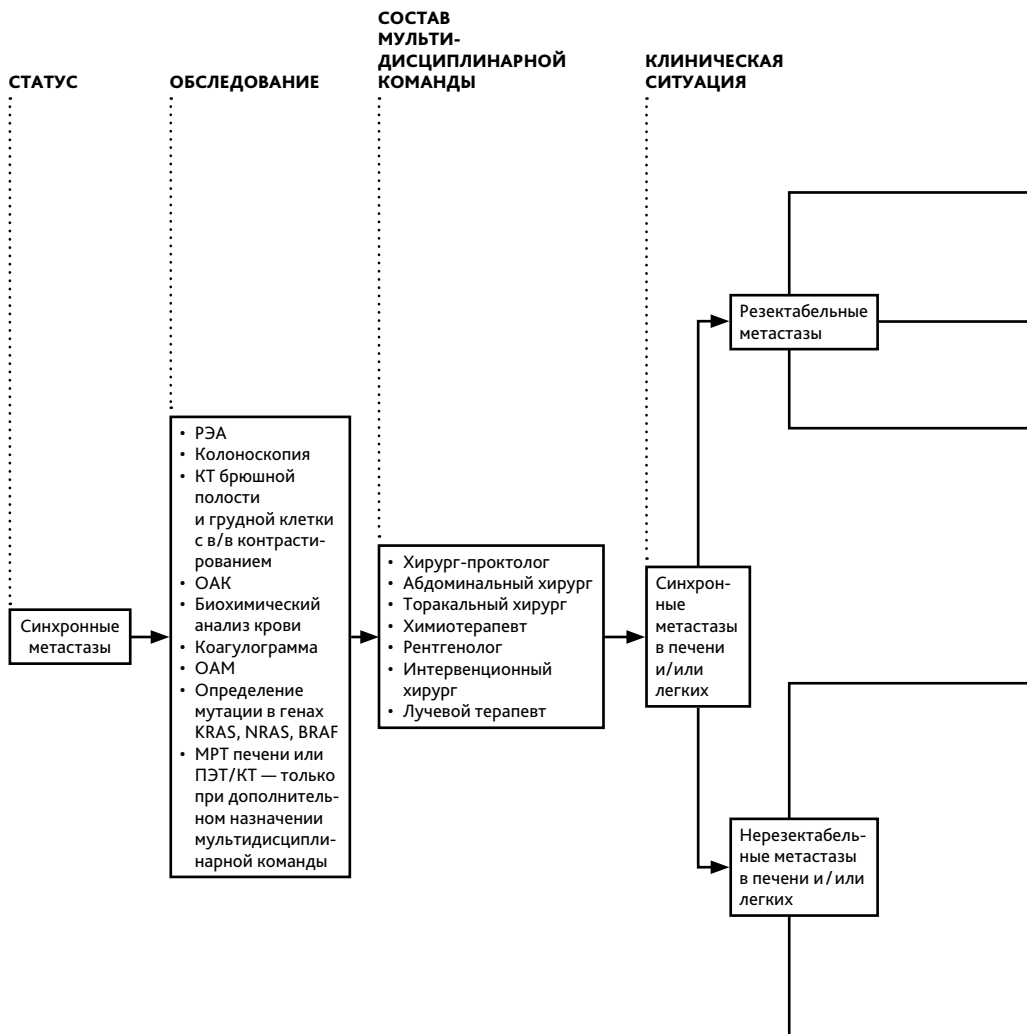
<sup>1</sup> При выявлении полипов выполняется ежегодно. Если до начала лечения колоноскопия не была выполнена по причине стенозирующей опухоли, ее производят в течение 3–6 мес. после резекции.

У пациентов с высоким риском рецидива перерыв между обследованиями может быть сокращен.

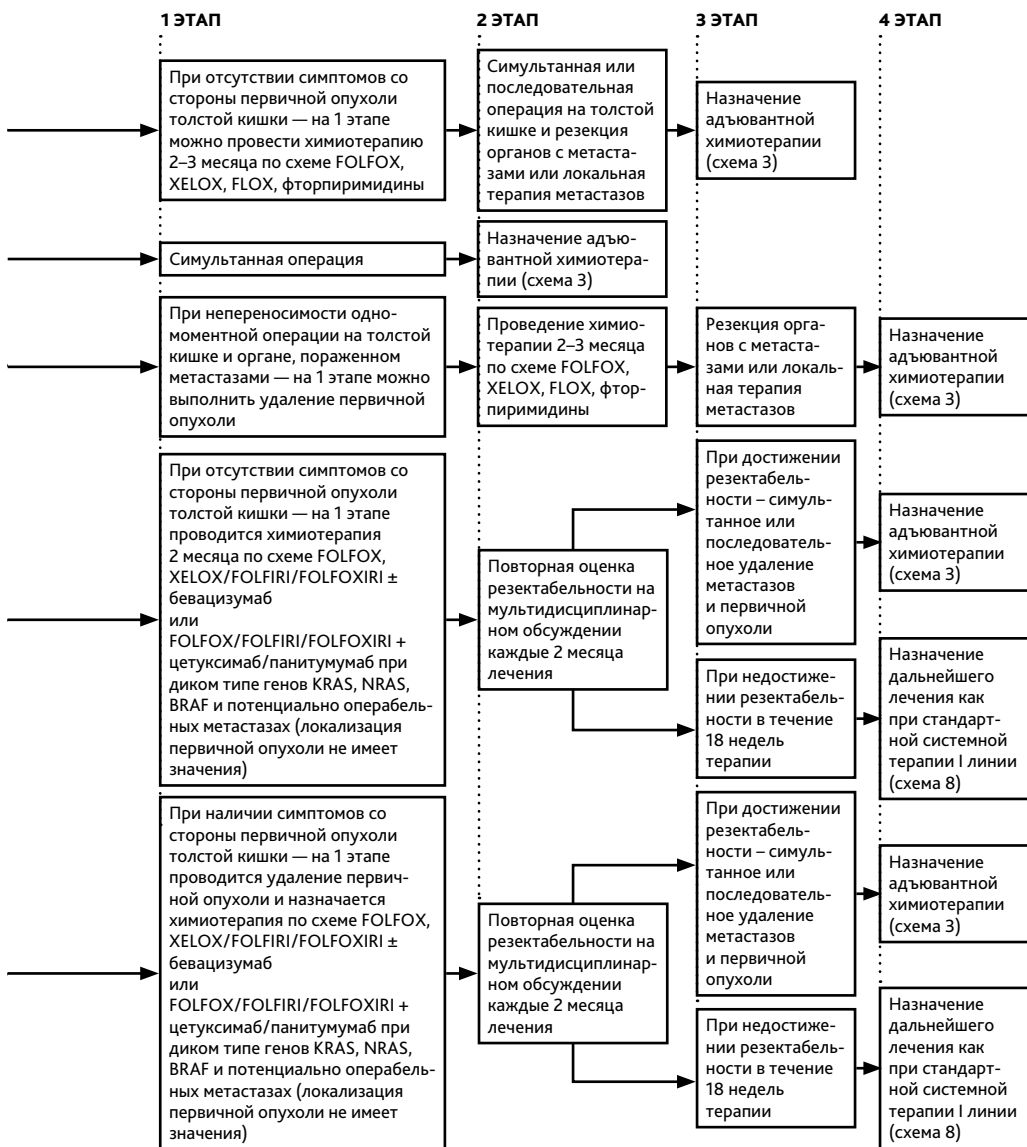


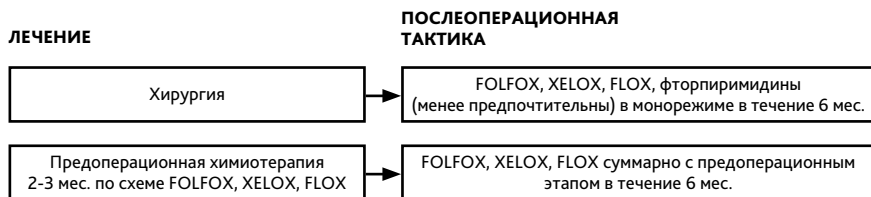


**Выбор адьювантной химиотерапии при раке прямой кишки I–III стадии, если предоперационная лучевая терапия ранее не проводилась (схема 1).**

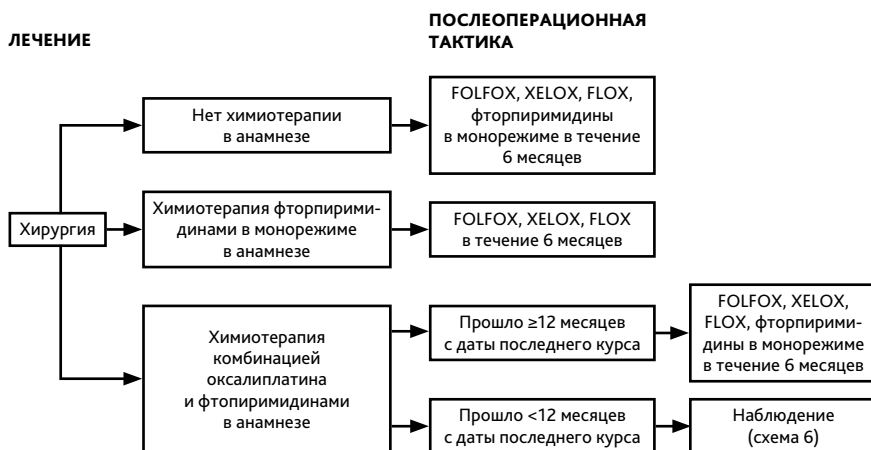


### Тактика лечения при синхронных метастазах рака прямой кишки (схема 2).





### Выбор адъювантной терапии при резектабельных синхронных метастазах (схема 3).



### Выбор адъювантной терапии при резектабельных метасхронных метастазах (схема 4).

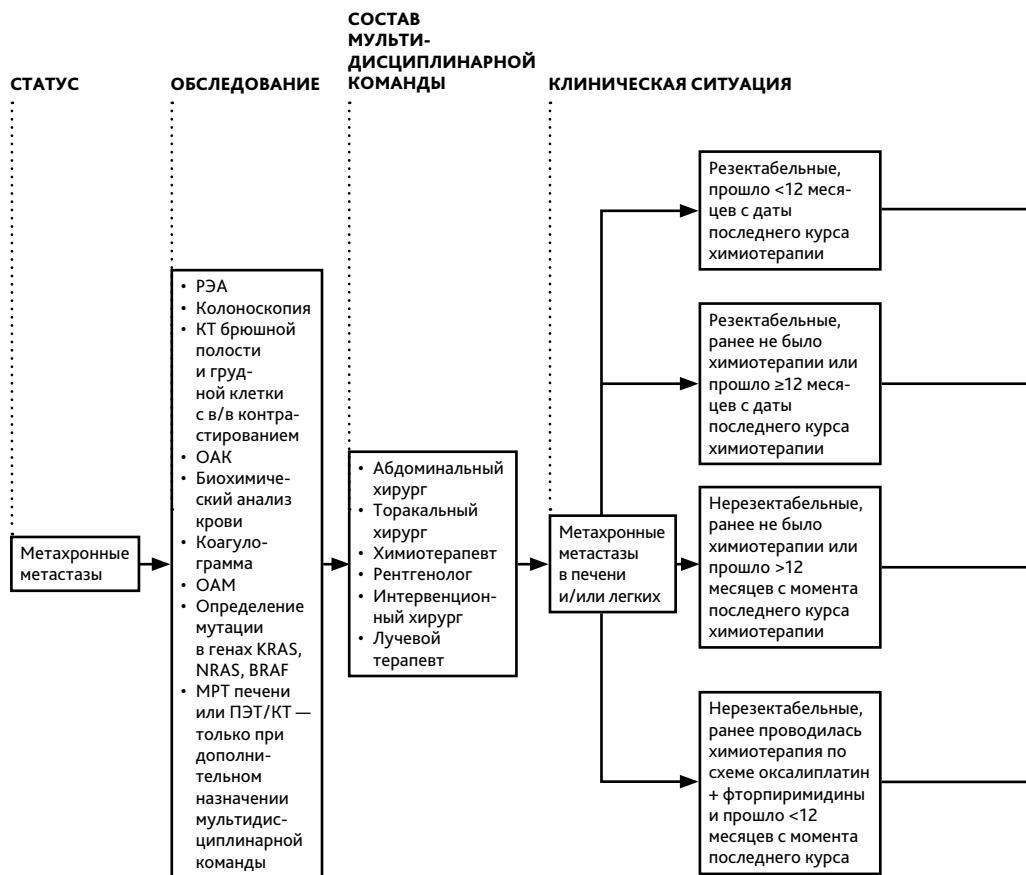


**Тактика при подозрительных находках при наблюдения (схема 5).**

**Схема наблюдения за пациентами (схема 6)**

Лечение	План обследования
Стадия I	Колоноскопия
Стадия II–III или после радикальной резекции органов с метастазами	Колоноскопия
	РЭА
	Сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр
	КТ брюшной полости, грудной клетки, малого таза с в/в и пероральным контрастированием
	ПЭТ/КТ не рекомендуется
Стадия IV	Колоноскопия
	РЭА
	Сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр
	УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза
	КТ брюшной полости, грудной клетки, малого таза с в/в и пероральным контрастированием
	ПЭТ/КТ не рекомендуется

	Частота выполнения в 1-й год	Дальнейшее предоставление услуги
	1 раз	При аденомах — повторить через 1 год; при отсутствии аденом — повторить через 3 года; в дальнейшем при отсутствии патологии — 1 раз в 5 лет
	Если перед хирургическим лечением не удалось осмотреть все отделы ободочной кишки, необходимо провести полноценную колоноскопию в течение 3–6 мес. от даты операции	При аденомах — повторить через 1 год; при отсутствии аденом — повторить через 3 года; в дальнейшем при отсутствии патологии — 1 раз в 5 лет
	1 раз	При аденомах — повторить через 1 год; при отсутствии аденом — повторить через 3 года; в дальнейшем, при отсутствии патологии — 1 раз в 5 лет
	Если перед хирургическим лечением не удалось осмотреть все отделы ободочной кишки — провести полноценную колоноскопию в течение 3–6 мес. от даты операции	При аденомах — повторить через 1 год; при отсутствии аденом — повторить через 3 года; в дальнейшем, при отсутствии патологии — 1 раз в 5 лет
	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес. в течение 2-го года, затем — каждые 6 мес. на протяжении 3–5 лет наблюдения
	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес. в течение 2-го года, затем — каждые 6 мес. на протяжении 3–5 лет наблюдения
	1 раз в 6–12 мес.	1 раз в 6 мес. в течение 2-го года, затем — 1 раз в год в течение 3–5 лет
	1 раз	При аденомах — повторить через 1 год; при отсутствии аденом — повторить через 3 года; в дальнейшем, при отсутствии патологии — 1 раз в 5 лет
	Если перед хирургическим лечением не удалось осмотреть все отделы ободочной кишки, необходимо провести полноценную колоноскопию в течение 3–6 мес. от даты операции	При аденомах — повторить через 1 год; при отсутствии аденом — повторить через 3 года; в дальнейшем, при отсутствии патологии — 1 раз в 5 лет
	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес. на втором году, затем — каждые 6 мес. на протяжении 3–5 лет наблюдения
	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес. на втором году, затем — каждые 6 мес. на протяжении 3–5 лет наблюдения
	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес. на втором году, затем — каждые 6 мес. на протяжении 3–5 лет наблюдения
	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес. на втором году, затем — 1 раз в год на протяжении 3–5 лет наблюдения



### Тактика лечения при метакхронных метастазах рака прямой кишки (схема 7).



## 1 ЭТАП

Резекция метастазов

Резекция метастазов

Лечение по схеме 2

Проводится химиотерапия 2 месяца по схеме FOLFIRI/ иринотекан ± бевацизумаб, афлиберцепт

FOLFIRI/иринотекан+ цетуксимаб/панитумумаб при диком типе генов KRAS, NRAS, BRAF и потенциально оперебельных метастазах (локализация первичной опухоли не имеет значения), при MSI-H — пембролизумаб или комбинация ипилимумаба с ниволумабом

## 2 ЭТАП

Назначение адъювантной химиотерапии (схема 4)

Назначение адъювантной химиотерапии (схема 4)

Повторная оценка резектабельности на мультидисциплинарном обсуждении каждые 2 месяца лечения

## 3 ЭТАП

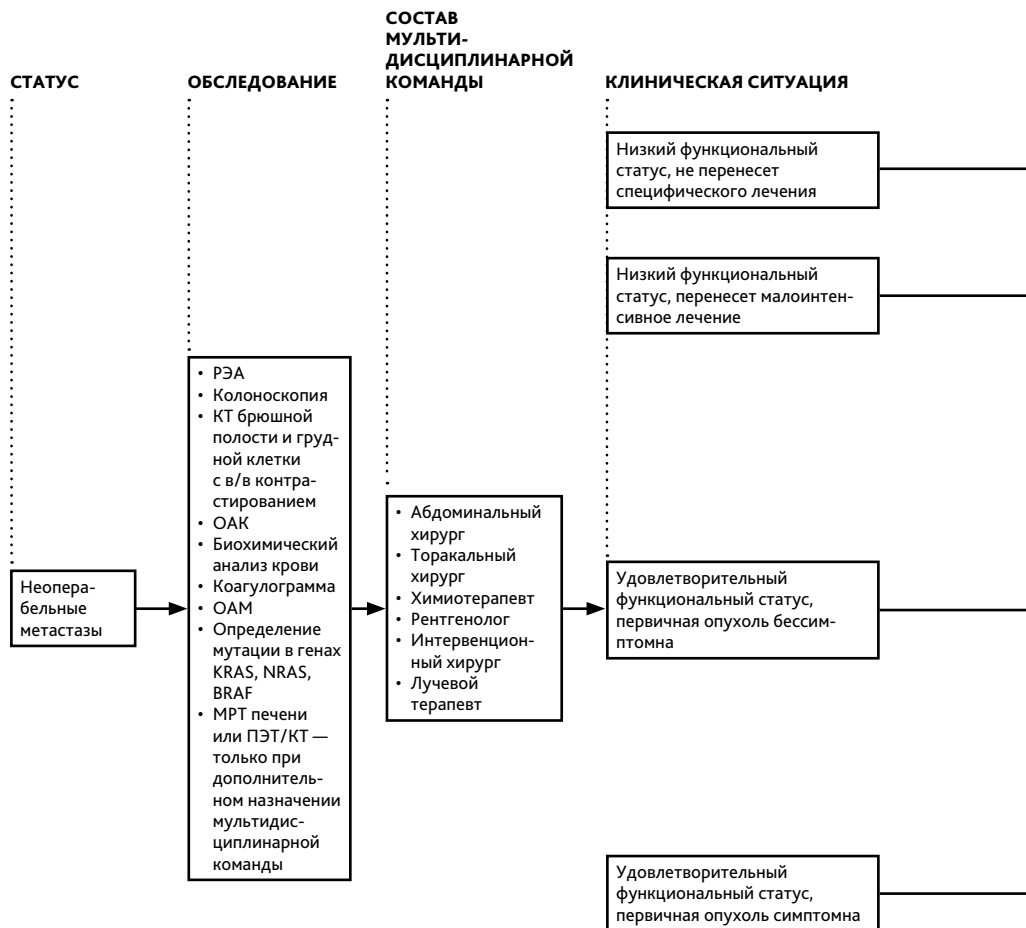
При достижении резектабельности в течение 18 недель терапии

При недостижении резектабельности в течение 18 недель терапии

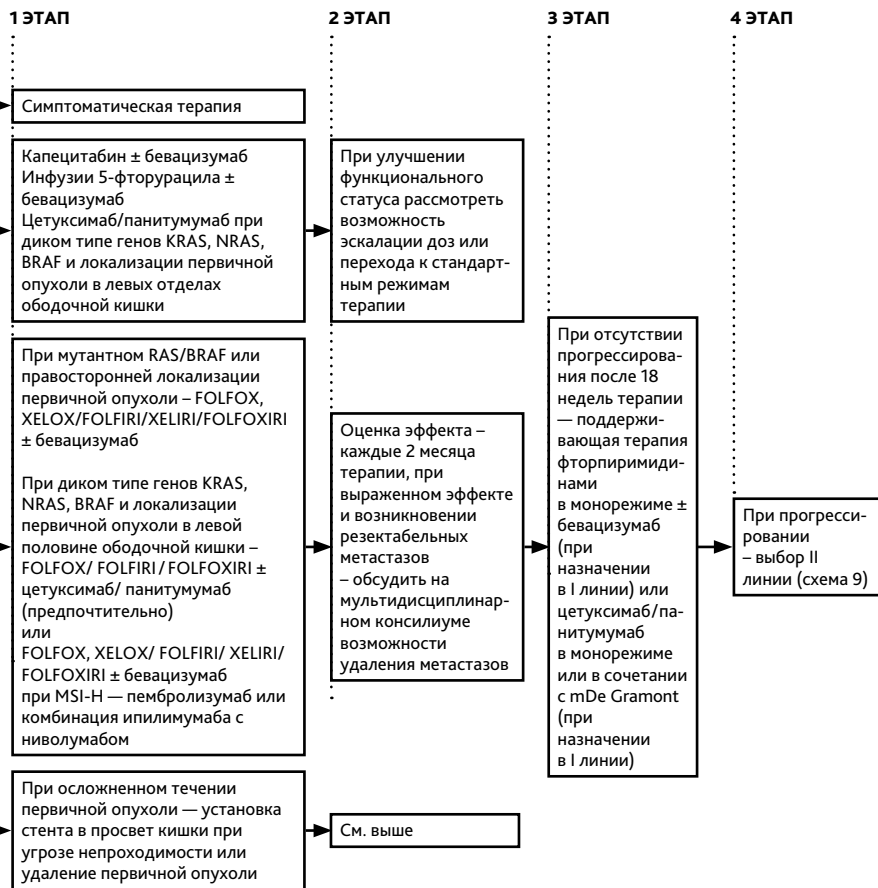
## 4 ЭТАП

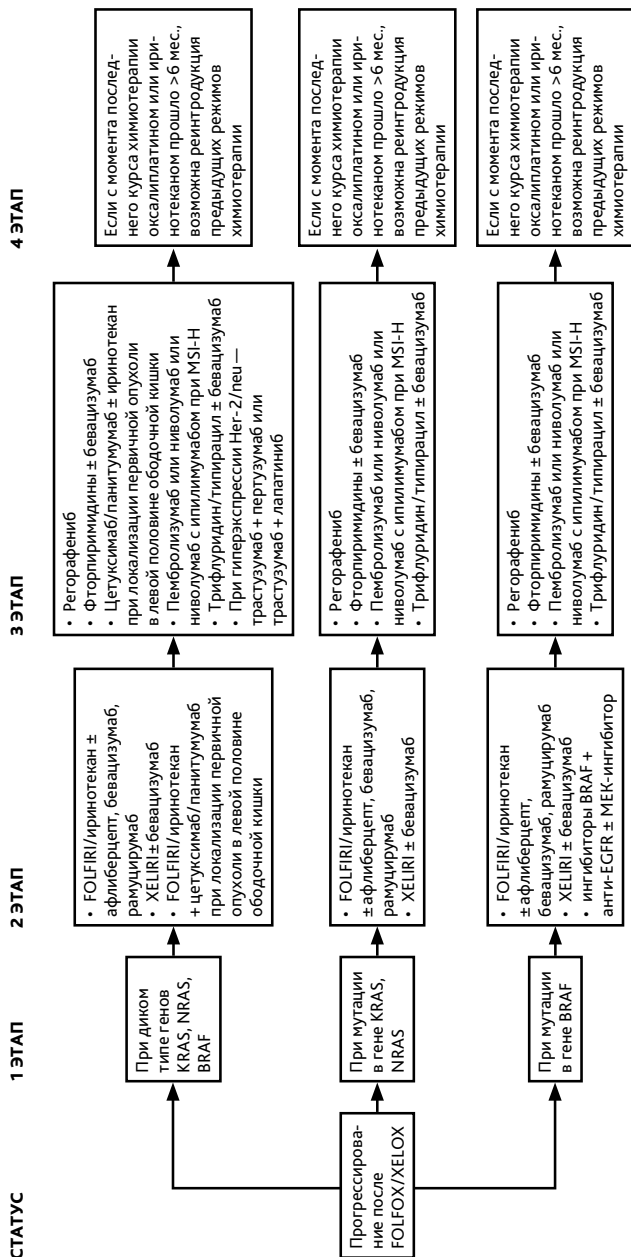
Назначение адъювантной химиотерапии (схема 3)

Назначение дальнейшего лечения как при стандартной системной терапии I линии (схема 8)

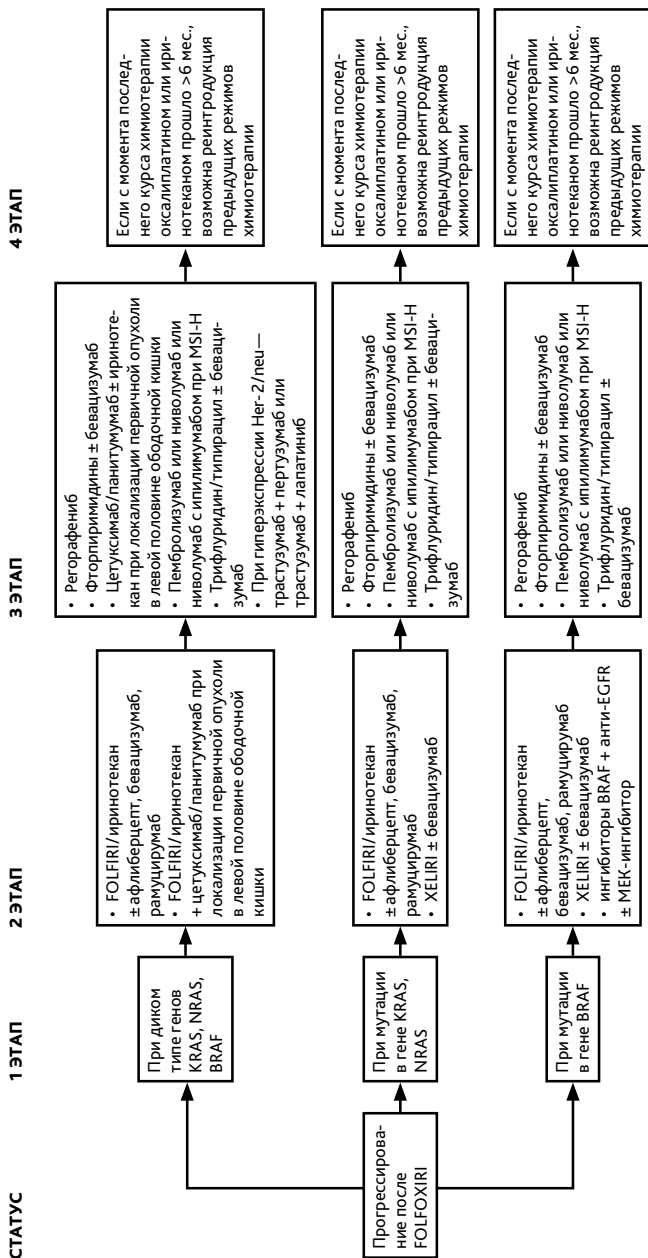


### Тактика лечения при неоперабельных метастазах рака прямой кишки (схема 8).

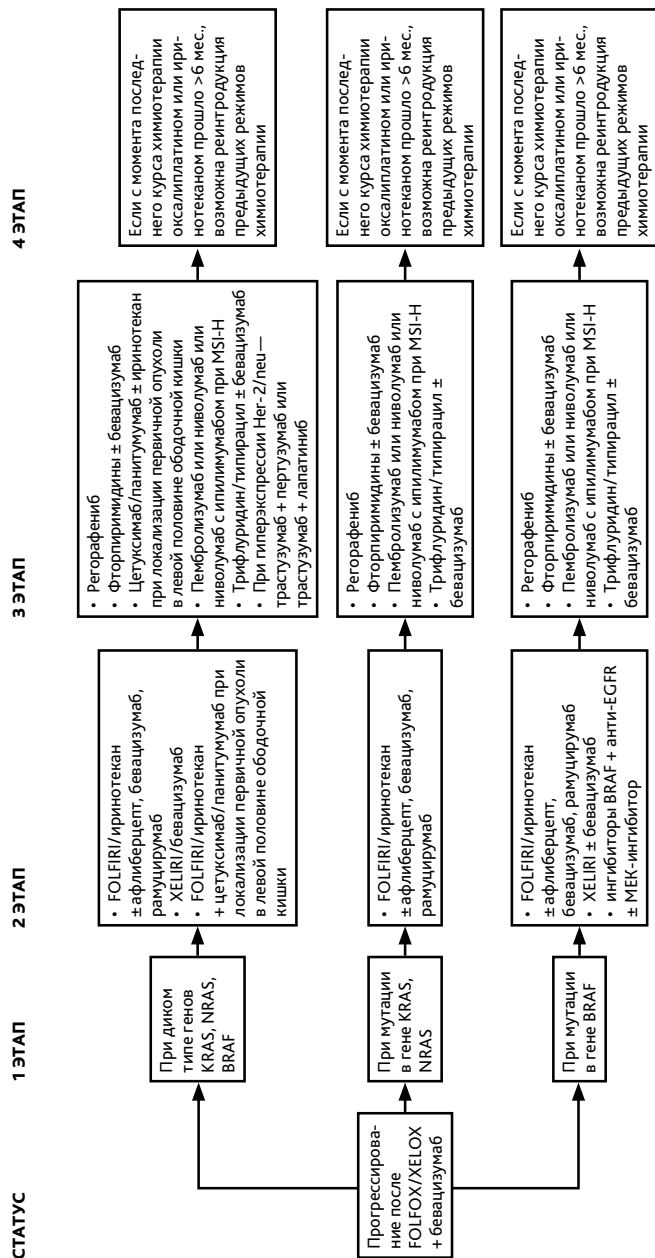




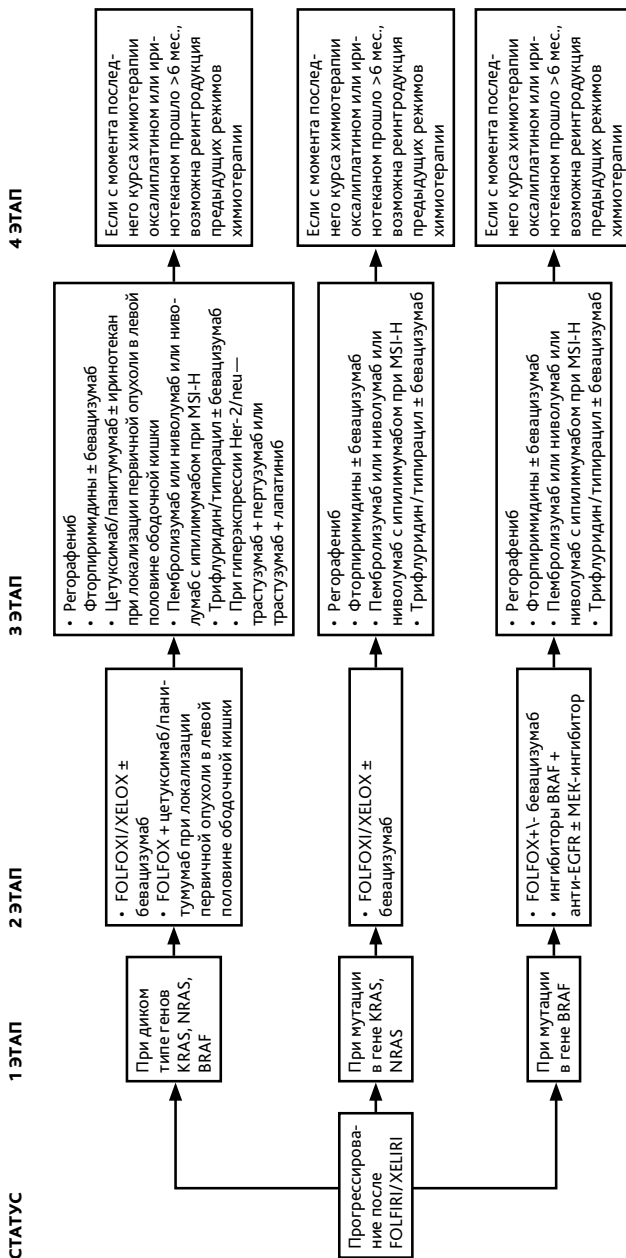
**Выбор II и последующих линий терапии при неоперабельных метастазах рака прямой кишки (схема 9).**



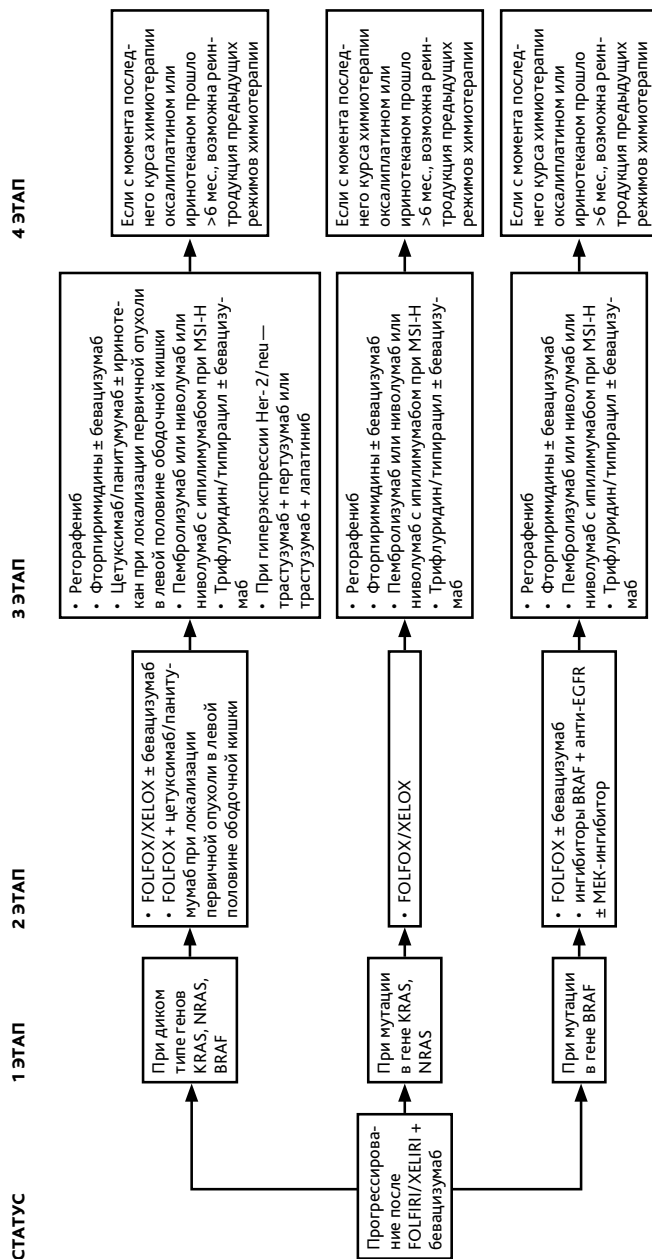
Выбор II и последующих линий терапии при неоперабельных метастазах рака прямой кишки (схема 9, продолжение).



Выбор II и последующих линий терапии при неоперабельных метастазах рака прямой кишки (схема 9, продолжение).

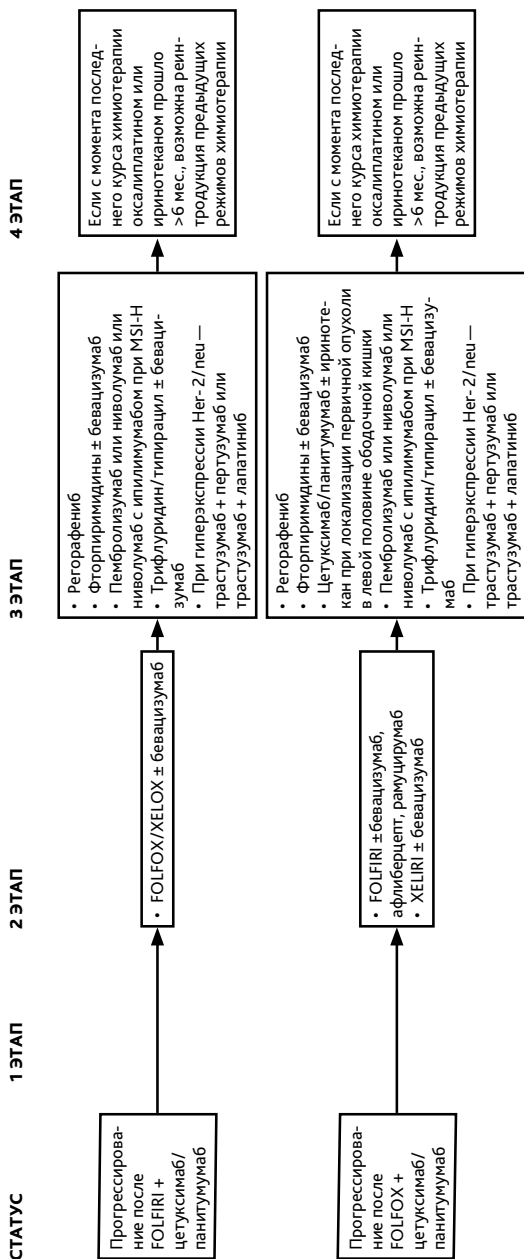


Выбор II и последующих линий терапии при неоперабельных метастазах рака прямой кишки (схема 9, продолжение).



**Выбор II и последующих линий терапии при неоперабельных метастазах рака прямой кишки (схема 9, продолжение).**





Выбор II и последующих линий терапии при неоперабельных метастазах рака прямой кишки (схема 9, продолжение).