

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

Коллектив авторов: Трякин А. А., Артамонова Е. В., Болотина Л. В., Гордеев С. С., Моисеенко В. М., Расулов А. О., Секачева М. И., Федянин М. Ю.

DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-248-265

Ключевые слова: рак ободочной кишки, РЭА, СА-19.9, мутация EGFR, мутация гена RAS, синдром Линча, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, APC, MYH, синдром Блума, семейный аденоматоз, синдром Пейтца-Егерса, синдром Ли Фраумени, синдром Коудена

ДИАГНОСТИКА

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

- анамнез и физикальный осмотр;
- тотальная колоноскопия с биопсией; если тотальная колоноскопия не была выполнена, то ее необходимо повторить в ближайшие месяцы после резекции первичной опухоли для оценки состояния проксимальных отделов кишки;
- гистологическое и/или цитологическое исследование биопсийного материала (план лечения не должен составляться до получения данных биопсии);
- УЗИ органов брюшной полости либо КТ органов брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием¹;
- рентгенография грудной клетки либо КТ органов грудной клетки¹;
- развернутый клинический и биохимический анализы крови;
- ЭКГ;
- онкомаркеры РЭА, СА 19.9;
- анализ биоптата опухоли на мутацию RAS (экзоны 2, 3, 4 генов KRAS и NRAS) и BRAF (желательно), если диагностированы отдаленные метастазы аденокарциномы.

¹ КТ органов брюшной полости и грудной клетки является стандартом уточняющей диагностики при раке ободочной кишки в большинстве развитых стран. На практике данные исследования могут быть отчасти заменены комплексным УЗИ органов брюшной полости и рентгенографией грудной клетки в двух проекциях (С). Выполнение КТ является обязательным при изолированном поражении печени или легких для определения показаний к их резекции.

Дополнительные исследования, выполняемые при наличии клинических показаний:

- определение микросателлитной нестабильности в опухоли у пациентов с II/III стадией в случае, если планируется проведение адъювантной монотерапии фторпиримидинами;
- ирригоскопия при невозможности выполнения тотальной колоноскопии (B); при невозможности выполнить полное исследование толстой кишки до операции ирригоскопия или колоноскопия должны быть выполнены в течение 3 месяцев после операции;
- УЗ-колоноскопия при планировании местного иссечения крупных полипов и опухолей;
- МРТ органов брюшной полости с внутривенным усилением выполняется при планировании резекции печени в случаях, когда КТ не позволяет в полной мере высказаться о распространенности процесса в печени (B);
- остеосцинтиграфия при подозрении на метастатическое поражение костей скелета;
- биопсия метастазов под контролем УЗИ/КТ выполняется при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения;
- ПЭТ-КТ выполняется при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения;
- лапароскопия при подозрении на диссеминацию опухоли по брюшине;
- МРТ или КТ головного мозга с внутривенным контрастированием при подозрении на метастатическое поражение головного мозга.

Основные параметры морфологического исследования

В морфологическом заключении должны быть отражены следующие параметры:

1. Расстояние до проксимального и дистального краев резекции.
2. Размеры опухоли.
3. Гистологическое строение опухоли.
4. Степень дифференцировки опухоли.
5. pT.
6. pN (с указанием общего числа исследованных и пораженных лимфоузлов), необходимо исследование не менее 12 удаленных лимфоузлов.
7. Наличие поражения проксимального края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован).
8. Наличие поражения дистального края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован).

9. Наличие лимфоваскулярной, периневральной инвазии (отрицательный результат также должен быть констатирован).
10. Степень регрессии опухоли по шкале Mandard или Dworak (при наличии предшествующего комбинированного лечения).
11. Поражение апикального лимфатического узла (отрицательный результат также должен быть констатирован).
12. Для удаленных малигнизированных полипов – наличие инвазии опухоли в ножку полипа.

Генетическое консультирование

У 5–10% больных колоректальным раком развитие заболевания связано с наличием известных наследственных синдромов. Наиболее распространенные – 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 [1] или Bethesda [2]. Генетическое тестирование показано в следующих случаях:

1. Подозрение на синдром Линча (он диагностируется путем выявления наследственной мутации в генах MLH1, MSH2, MSH6, PMS2; в качестве скринингового теста может быть использован иммуногистохимический метод, выявляющий отсутствие экспрессии в опухоли MSH2, MLH1, MSH6 и PMS2):
 - при соответствии пациента критериям Amsterdam II [1] или Bethesda [2];
 - 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. Подозрение на семейный аденоматоз – тестирование на мутацию гена APC:
 - при наличии у пациента более 20 полипов кишечника;
 - при наличии у пациента родственника первой 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 года).

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 пациентам с исключенным семейным аденоматозным полипозом

и синдромом Линча показана консультация генетика для потенциального выявления более редких заболеваний: синдромов Пейтца-Егерса, Ли Фраумени, Блума, Коудена, ювенильного полипоза, синдрома олигодонтии и колоректального рака.

ЛЕЧЕНИЕ И СТАДИРОВАНИЕ

Лечение раннего рака ободочной кишки (TisN0M0)

Эндоскопическая резекция слизистой допускается при инвазивных карциномах (уровень I–II – III по Haggitt) при отсутствии факторов негативного прогноза. Инвазивные карциномы на широком основании ($\geq T1sm1$) приравниваются к уровню IV (по Haggitt) и требуют резекции соответствующего участка ободочной кишки.

Негативный прогноз:

- стадия $\geq G2$,
- поражение краев резекции,
- лимфатическая, сосудистая или периневральная инвазия,
- 4-й уровень инвазии (вовлечение подслизистой оболочки толстой кишки), $> pT1sm1$.

Стадирование по Haggitt малигнизированных полипов ободочной кишки

Для определения тактики лечения малигнизированных полипов ободочной кишки предлагается стадирование по результатам морфологического исследования:

- уровень 0 – отсутствие инвазивной карциномы;
- уровень I – инвазия в «головку» полипа;
- уровень II – инвазия в «шейку» полипа;
- уровень III – инвазия в «ножку» полипа;
- уровень IV – инвазия в «основание» полипа.

Уровень I–III соответствует T_{1sm1} , а уровень IV может соответствовать T_{1sm1-3} .

Плановое хирургическое лечение (T1-4N0-2M0)

При локализации опухоли в слепой, восходящей ободочной кишке, печеночном изгибе ободочной кишки, проксимальной трети поперечной ободочной кишки допустимыми объемами хирургического вмешательства являются правосторонняя гемиколэктомия, расширенная правосторонняя гемиколэктомия с обязательным лигированием питающих сосудов – a.ileocolica, a.colica dextra у основания. A.colica media лигируют у основания при локализации опухоли в области печеночного изгиба и в проксимальной трети ободочной кишки, в остальных случаях допустимо селективное лигирование ее правой ветви. При локализации опухоли в средней трети поперечной ободочной кишки решение об объеме хирургического вмешательства решается индивидуально

с учетом возраста, сопутствующих заболеваний пациента, размеров и распространенности опухоли. Допустимой является резекция поперечной ободочной кишки, однако предпочтительным объемом операции является субтотальная колэктомия.

При локализации опухоли в дистальной трети поперечной ободочной кишки, селезеночном изгибе ободочной кишки, нисходящей ободочной кишке, проксимальной трети сигмовидной кишки допустимыми объемами операции являются левосторонняя гемиколэктомия, расширенная левосторонняя гемиколэктомия с лигированием *a.colica sinistra*, *a.colica media* у места отхождения. *A.colica media* лигируют у основания при локализации опухоли в области селезеночного изгиба и в дистальной трети ободочной кишки, в остальных случаях допустимо селективное лигирование ее левой ветви.

При локализации опухоли в средней трети сигмовидной кишки допустимыми объемами операции являются резекция сигмовидной кишки и операция Гартмана с лигированием нижней брыжеечной артерии.

При локализации опухоли в дистальной трети сигмовидной кишки допустимыми объемами операции являются резекция сигмовидной кишки с чрезбрюшной резекцией прямой кишки и операция Гартмана с лигированием нижней брыжеечной артерии непосредственно под уровнем отхождения левой ободочной артерии. При проведении хирургического лечения по поводу рака ободочной кишки предпочтение следует отдавать технике операций с выполнением тотальной мезоколонэктомии с лимфодиссекцией в объеме D3.

Экстренное хирургическое лечение по поводу кишечной непроходимости

Объем выполнения оперативного вмешательства не должен различаться при экстренном и плановом хирургическом лечении рака ободочной кишки. При локализации опухоли в слепой, восходящей ободочной кишке, печеночном изгибе ободочной кишки, проксимальной трети поперечной ободочной кишки допустимо формирование первичного анастомоза.

При локализациях опухоли в левых отделах ободочной кишки показано выполнение операции Микулича, типа Гартмана. Допустимо формирование первичного анастомоза с превентивной проксимальной кишечной стомой. Альтернативой может служить эндоскопическая декомпрессия толстой кишки путем стентирования с отсроченным проведением хирургического лечения.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЛОКАЛИЗОВАННЫХ СТАДИЙ

I стадия, II стадия (без факторов риска)

- T_{is}, T₁, T₂N₀M₀ (I стадия) и T₃, N₀, M₀ (II стадия) – без факторов высокого риска рецидива адьювантная химиотерапия не проводится.

II стадия (с факторами высокого риска)

- T3-4N0M0 (II стадия) с наличием факторов высокого риска рецидива.

Факторы высокого риска рецидива:

- T4;
- низкая дифференцировка опухоли;
- сосудистая или периневральная опухолевая инвазия;
- кишечная непроходимость или перфорация;
- менее 12 исследованных лимфатических узлов;
- признаки опухолевого роста в краях резекции.

При II стадии заболевания адьювантная химиотерапия фторпиримидинами (табл. 1) на протяжении 6 месяцев обеспечивает скромное (абсолютная прибавка около 5%), но достоверное увеличение продолжительности жизни. Включение в режимы адьювантной химиотерапии оксалиплатина пациентам с факторами высокого риска развития рецидива приводит лишь к улучшению безрецидивной выживаемости без значимого влияния на продолжительность жизни. Тем не менее большинство экспертов рекомендует проводить пациентам со II стадией с факторами риска (особенно при T4) такое же лечение, как и больным с III стадией.

Микросателлитная нестабильность (MSI) встречается у 15% больных со II стадией рака ободочной кишки, чаще при правосторонней локализации опухоли, и ассоциируется с муцинозными опухолями и низкой степенью дифференцировки. Наличие MSI (диагностируется с помощью ПЦР либо иммуногистохимически по отсутствию экспрессии MSH2, MLH1, MSH6 и PMS2) определяет очень благоприятный прогноз при II стадии. Такие больные не нуждаются в проведении адьювантной монотерапии фторпиримидинами, так как она неэффективна. Однако в отдельных случаях при наличии нескольких факторов высокого риска (особенно pT4) возможно проведение адьювантной химиотерапии на основе оксалиплатина и фторпиримидинов. Наличие MSI при III стадии не влияет на выбор тактики лечения: пациенты должны получать терапию на основе оксалиплатина и фторпиримидинов.

III стадия

- T любое, N1–2, M0 – адьювантная химиотерапия **обязательна (при отсутствии противопоказаний)**.
- Химиотерапия должна начинаться не позже 4 недель после восстановления пациента после оперативного вмешательства (если нет противопоказаний). Отсрочка ее начала на каждые 4 недели приводит к повышению риска смерти на 14%, а при сроке свыше 3 месяцев выигрыш от проведения химиотерапии сводится к минимуму. Общая продолжительность адьювантной химиотерапии должна составлять 6 месяцев.

Минимальный объем химиотерапии при III стадии включает в себя фторпиримидины, которые можно применять в различных вариантах: струйно (режим клиники

Мейо, института Roswell Park), инфузионно (режимы de Gramont, AIO) или перорально (капецитабин) (табл. 1). Струйные режимы 5-фторурацила обладают большей токсичностью, но не меньшей эффективностью в адьювантной терапии, чем инфузионные.

Таблица 1. Режимы фторпиримидинов, применяемые в лечении колоректального рака.

Режим	Схема
Клиники Мейо	Лейковорин (ЛВ) 20 мг/м ² в/в струйно с последующим болюсом 5-ФУ 425 мг/м ² в 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 последующей 46-часовой инфузией 5-ФУ 2400–3000 мг/м ² . Начало очередного курса на 15-й день.
Капецитабин	2000–2500 мг/м ² в сутки внутрь в 1-й – 14-й дни. Начало очередного курса на 22-й день.

Оптимальный объем адьювантной химиотерапии при III стадии включает в себя комбинацию оксалиплатина с фторпиримидинами в течение 6 месяцев. Оптимальными являются режимы FOLFOX (12 циклов) или XELOX (8 циклов). Комбинация оксалиплатина со струйным 5-фторурацилом (режим FLOX) обладает схожей эффективностью, но сопряжена с высокой токсичностью. При развитии симптомов полинейропатии II степени (II степень: симптомы, ограничивающие работоспособность и физическую активность пациента) показана отмена оксалиплатина и продолжение монотерапии фторпиримидинами. У пациентов старше 75 лет не показано преимущество двойных комбинаций с оксалиплатином по сравнению с монотерапией фторпиримидинами.

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

Модифицированный FOLFOX 6	Оксалиплатин 85 мг/м 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 (1200 мг/м ² в сутки). 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/панитумумаб,

включение которых в режимы химиотерапии, согласно результатам рандомизированных исследований, не приводит к улучшению показателей выживаемости.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ (M1)

На первом этапе может выполняться паллиативная резекция первичной опухоли. Однако в случае значительного распространения метастатического процесса, требующего быстрого начала системной терапии, и отсутствии значимой симптоматики со стороны первичной опухоли выполнение хирургического вмешательства может быть отложено.

Консенсус ESMO (2014 г.) [3] в зависимости от распространенности процесса выделяет четыре группы пациентов с метастатическим колоректальным раком. Принадлежность к клинической группе лежит в основе выбора той или иной лечебной тактики (табл. 3).

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

Группа	Описание группы	Характеристика больных	Варианты и объем первой линии терапии
0	Изолированные резектабельные (R0) метастазы в печень и/или легкие.	Вне зависимости от мутации RAS, BRAF.	Минимальный и оптимальный объем: выполнение операции с последующей химиотерапией FOLFOX/XELOX. Возможно проведение периоперационной ПХТ по схеме FOLFOX/XELOX общей продолжительностью 6 мес.
I	Потенциально резектабельные метастазы в печень или легкие в случае эффекта от химиотерапии. Пациент подходит для интенсивной ХТ.	Дикий тип RAS и дикий или неизвестный тип BRAF. Мутированный/неизвестный типы RAS или мутированный тип BRAF.	Лекарственная терапия с последующей R0/I резекцией. Минимальный объем: режимы FOLFOX, XELOX, FOLFIRI. Оптимальный объем: FOLFOX или FOLFIRI + анти-EGFR-антитела; FOLFOXIRI ± анти-EGFR-антитела Минимальный объем: режимы FOLFOX, XELOX, FOLFIRI. Оптимальный объем: FOLFOX или FOLFIRI + бевацизумаб; FOLFOXIRI ± бевацизумаб.

Группа	Описание группы	Характеристика больных	Варианты и объем первой линии терапии
2	Нерезектабельные метастазы. Быстрое прогрессирование, симптомное течение. Может перенести интенсивное лечение.	Дикий тип RAS и дикий или неизвестный тип BRAF. Мутированный/неизвестный типы RAS или мутированный тип BRAF.	Минимальный объем: режимы FOLFOX, XELOX, FOLFIRI. Оптимальный объем: FOLFOX или FOLFIRI + анти-EGFR-антитела; FOLFOXIRI ± анти-EGFR-антитела. Минимальный объем: режимы FOLFOX, XELOX, FOLFIRI. Оптимальный объем: FOLFOX, XELOX или FOLFIRI + бевацизумаб; FOLFOXIRI ± бевацизумаб.
3	Нерезектабельные метастазы, нет значимых симптомов или имеется сопутствующая патология, препятствующая интенсивному лечению.	Дикий тип RAS и дикий или неизвестный тип BRAF. Мутированный/неизвестный типы RAS или мутированный тип BRAF.	Минимальный объем: монотерапия фторпиримидинами, режимы FOLFOX, XELOX, FOLFIRI. Оптимальный объем: FOLFOX или FOLFIRI + анти-EGFR-антитела; фторпиримидины + бевацизумаб; FOLFOX, XELOX или FOLFIRI + бевацизумаб. Минимальный объем: монотерапия фторпиримидинами, режимы FOLFOX, XELOX, FOLFIRI. Оптимальный объем: фторпиримидины + бевацизумаб; FOLFOX, XELOX или FOLFIRI + бевацизумаб.

Изолированное метастатическое поражение печени или легких (группы 0 и I)

До начала химиотерапии больных с изолированным поражением печени и единичными метастазами в легкие важно обсудить с хирургами соответствующих специализаций на предмет того, возможно ли (в настоящее время или в случае объективного эффекта) выполнение им R0/I резекции.

Группа 0 (консенсус ESMO). Полные циторедуктивные операции при резектабельных метастазах в печень и легкие позволяют излечить до половины пациентов. Возможны два равнозначных варианта лечения:

1. Выполнение на первом этапе циторедукции в объеме R0. Роль адьювантной химиотерапии у таких пациентов остается неясной. Если пациент ранее не получал адьювантную химиотерапию, то рекомендуется проведение химиотерапии (FOLFOX, XELOX или монотерапия фторпиримидинами) на протяжении 6 месяцев.

2. Перед циторедукцией возможно назначение двойных комбинаций с включением фторпиримидинов и оксалиплатина (FOLFOX или XELOX). После 4–6 курсов терапии выполняется резекция печени/легких с последующей послеоперационной полихимиотерапией в том же режиме. Общая рекомендованная продолжительность химиотерапии составляет 6 месяцев. Такой подход особенно оправдан для пациентов с неблагоприятными «онкологическими» факторами (число метастазов более 5, высокий уровень РЭА, наличие синхронной первичной опухоли с поражением регионарных лимфоузлов).

Добавление к периоперационной химиотерапии моноклональных антител большим с резектабельными метастазами не показано, так как может сократить продолжительность жизни.

Группа I (потенциально резектабельные метастазы в печень). 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) или триплета FOLFOXIRI, который увеличивает частоту объективного ответа, резектабельность и продолжительность жизни. Однако более высокая токсичность FOLFOXIRI требует осторожности при его назначении. Добавление таргетных препаратов (прежде всего – анти-EGFR-антител) позволяет увеличить частоту выполнения R0-резекций печени.

В случае отсутствия мутации генов семейства RAS и BRAF целесообразно добавление к режимам химиотерапии FOLFIRI или FOLFOX (но не XELOX или FLOX) анти-EGFR моноклональных антител (цетуксимаб или панитумумаб).

Наличие мутации гена BRAF является отрицательным прогностическим признаком. С учетом редкости BRAF-мутаций до сих пор остается спорным вопрос, нуждаются ли эти больные в применении анти-EGFR-антител. Результаты недавно проведенных метаанализов говорят, что выигрыш от добавления анти-EGFR-антител если и существует, то является минимальным. Для пациентов с мутацией BRAF, способных выдержать агрессивное лечение, рекомендовано проведение терапии по программе FOLFOXIRI с добавлением бевацизумаба. 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.

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 достоверно возрастает при количестве циклов предоперационной химиотерапии более 6, а смертность – более 12.

Радиочастотная абляция (РЧА) метастазов в печень уступает хирургическому лечению по достижению локального контроля. РЧА может применяться в качестве дополнения к резекции для достижения радикальности вмешательства, так и самостоятельно при невозможности оперативного лечения.

Внутриартериальная химиотерапия остается экспериментальным методом и не рекомендуется к рутинному применению в первой линии терапии. Различные методы эмболизации печеночной артерии (химиоэмболизация, эмболизация радиоактивными микросферами), а также дистанционная стереотаксическая лучевая терапия могут применяться у отдельных пациентов с изолированным или преобладающим метастатическим поражением печени при исчерпанности возможностей системной терапии.

ПАЛЛИАТИВНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ (ГРУППЫ 2 И 3)

Общие принципы

Задачей паллиативной химиотерапии при метастатическом раке ободочной кишки является увеличение продолжительности жизни, уменьшение симптомов болезни и улучшение качества жизни. Пациенты, получившие все три активных химиопрепарата (иринотекан, оксалиплатин и фторпиримидины), имеют достоверно большую продолжительность жизни. При этом не важно, за сколько линий терапии это удастся реализовать. До сих пор четко не ясна оптимальная продолжительность терапии. Возможными вариантами являются:

- непрерывная терапия до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности;
- проведение лечения на протяжении не менее полугода с последующим наблюдением; либо
- 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 может проводиться до появления признаков прогрессирования болезни или неприемлемой токсичности. Это позволяет достоверно увеличить время до прогрессирования и, по данным одного исследования, – продолжительность жизни. Поддерживающая монотерапия бевацизумабом малоэффективна и не показана. При использовании комбинации химиотерапии с анти-EGFR-антителами также возможна последующая поддерживающая монотерапия антителами до прогрессирования заболевания, несмотря на неоднозначные результаты небольших исследований.

Ослабленным пациентам со статусом по шкале ECOG > 2 рекомендуется малотоксичная монокимиотерапия фторпиримидинами, монотерапия анти-EGFR-антителами (при диком типе RAS, BRAF) или симптоматическая терапия.

Минимальный объем паллиативной химиотерапии

Группа 2. У пациентов с клинически значимыми симптомами заболевания (ECOG 1–2) и (или) обширной диссеминацией, требующей достижения объективного ответа, необходимо применение в первой линии двойных комбинаций (FOLFOX, XELOX, FOLFIRI) либо тройной комбинации FOLFOXIRI.

В случае прогрессирования опухолевого процесса после первой линии лечения вторая линия может быть назначена больным с удовлетворительным общим состоянием (ECOG \leq 2). При рефрактерности к режиму FOLFOX (XELOX) в качестве второй линии обычно назначается режим FOLFIRI или монотерапия иринотеканом, при рефрактерности к режиму FOLFIRI – режим FOLFOX (XELOX). Оксалиплатин должен применяться в комбинации с фторпиримидинами.

Группа 3. В качестве первой 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 третьей линии – иринотекан \pm фторпиримидины. Другим возможным вариантом лечения является проведение первой 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

К вышеперечисленным режимам химиотерапии возможно добавление 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 увеличению времени до прогрессирования, а в ряде исследований – и продолжительности жизни. В монотерапии бевацизумаб малоэффективен. Рекомендуются продолжение терапии бевацизумабом с фторпиримидинами до прогрессирования болезни. 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, прогнозирующие эффективность бевацизумаба. Наибольшую активность бевацизумаб демонстрирует в первой и второй линиях терапии; добавление бевацизумаба к режимам на основе оксалиплатина и иринотекана во второй линии лечения достоверно увеличивает продолжительность жизни. Во второй линии терапии возможно применение другого антиангиогенного моноклонального

антитела – афлиберцепта. Его добавление к режиму FOLFIRI привело к достоверному повышению продолжительности жизни, более выраженному у больных с ECOG 0 и отсутствием в анамнезе адьювантной химиотерапии.

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 и, возможно, BRAF. Добавление цетуксимаба или 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. Также не рекомендуется и сочетание монотерапии фторпиримидинами с анти-EGFR-антителами. Самостоятельная активность цетуксимаба и панитумумаба позволяет применять их и в монотерапии у пациентов в третьей – четвертой линии.

Совместное применение бевацизумаба и анти-EGFR-антител ухудшает результаты лечения и не рекомендуется.

В случае химиорезистентной опухоли (прогрессирование заболевания после проведения химиотерапии с включением иринотекана, оксалиплатина, фторпиримидинов и моноклональных антител) назначение мультикиназного ингибитора регорафениба увеличивает продолжительность жизни.

Таблица 4. Режимы с иринотеканом и таргетные препараты, 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 курса 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 первый день, далее по 250 мг/м ² еженедельно.
Панитумумаб	6 мг/кг в/в 1-часовая инфузия каждые 2 недели.
Регорафениб	160 мг в сутки в 1-й – 21-й дни каждые 4 недели.

* Режим характеризуется высокой частотой развития диареи.

Наблюдение за пациентами с ранними стадиями после хирургического лечения; за пациентами с изолированным поражением печени или легких 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:

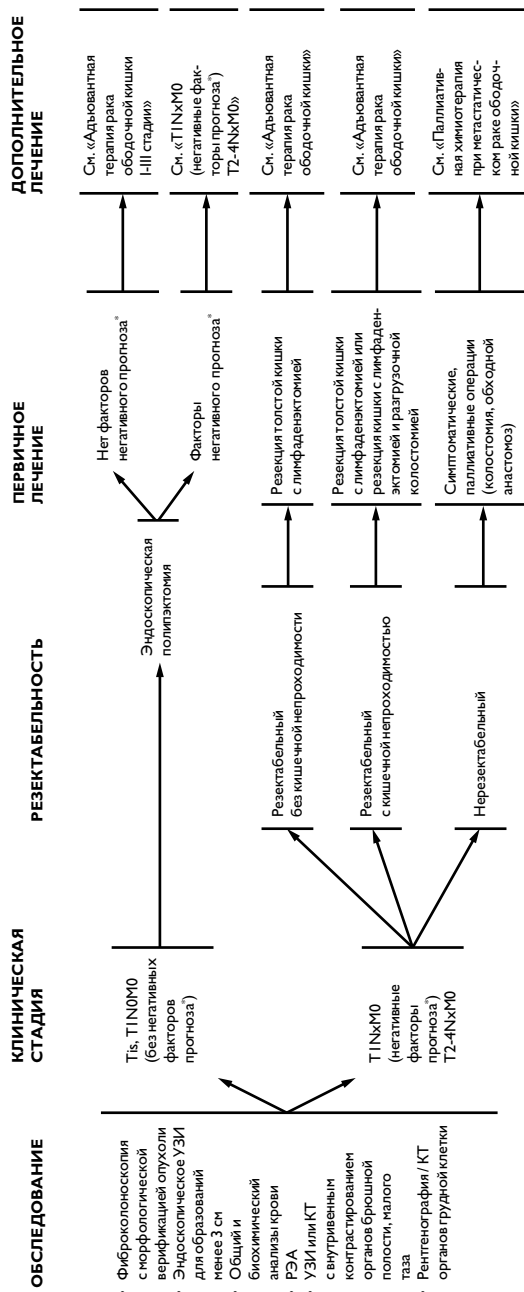
- Определение РЭА каждые 3 месяца в течение первых 2 лет и далее каждые 6 месяцев в последующие 3 года. КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием каждые 6 месяцев в первые 2 года, далее ежегодно еще 3 года. При невозможности выполнения КТ – применение УЗИ и рентгенографии ОГК в указанные сроки.

При исходно повышенном уровне РЭА:

- Определение РЭА каждые 3 месяца в течение первых 2 лет и далее каждые 6 месяцев в последующие 3 года. Также в срок 12–18 месяцев после операции однократно выполняется КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза.
 - У пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания (стадия IIIВ, С, после R0-резекций печени или легких по поводу метастазов) возможно более частое выполнение КТ – каждые 3 месяца в первые 2 года, особенно в случае исходно нормального уровня РЭА.
 - При обоих вариантах наблюдения выполняется колоноскопия через 1 и 3 года после резекции первичной опухоли, далее каждые 5 лет с целью выявления 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.

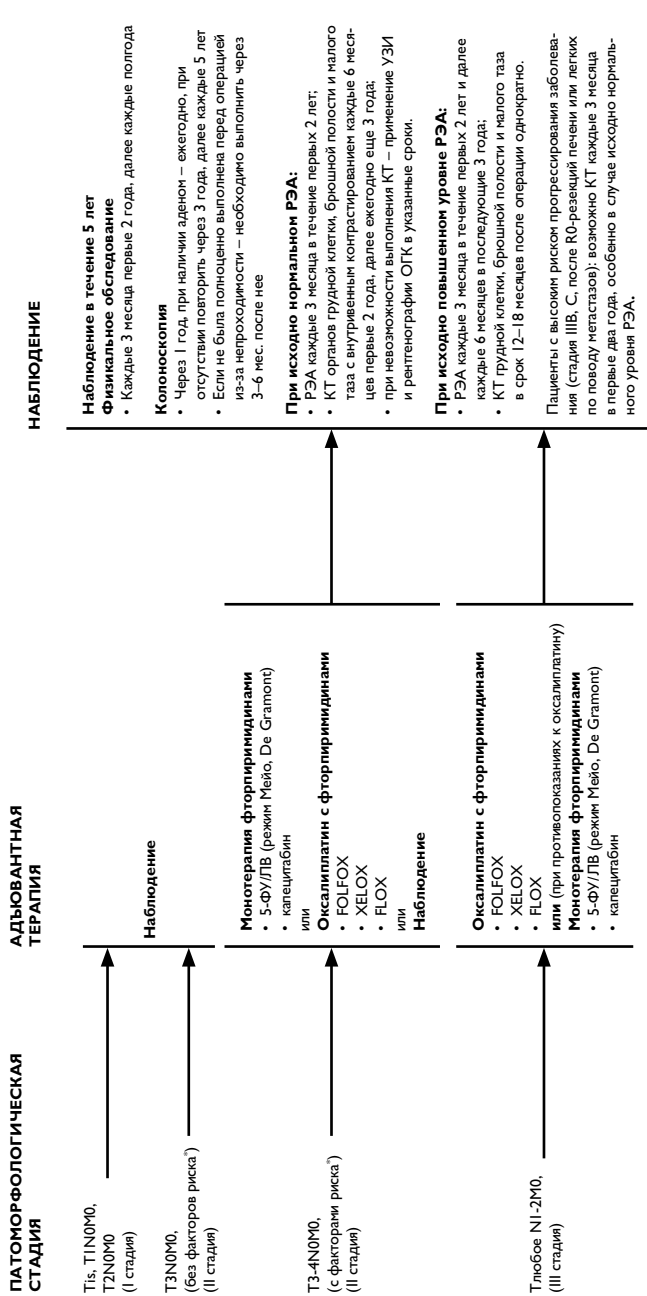
Другие клинические, лабораторные и лучевые исследования показаны лишь больным с соответствующими симптомами.

Рисунок 1. Обследование и планирование терапии при локализованном раке ободочной кишки.



* Негативными прогностическими факторами раннего рака ободочной кишки являются: низкодифференцированная или слизистая аденокарцинома, лимфовазкулярная инвазия, стадия $\geq pT1sm1$, поражение краев резекции после эндоскопической полипэктомии, Haggitt $> III$.

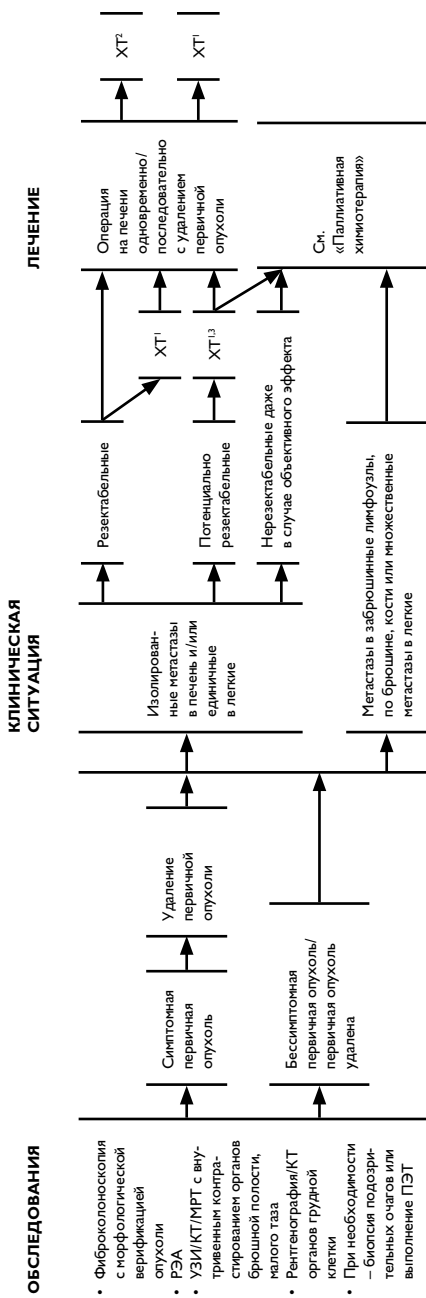
Рисунок 2. Адьювантная терапия рака ободочной кишки I–III стадий.



* Низкая дифференцировка опухоли, сосудистая или периневральная опухолевая инвазия, кишечная непроходимость или перфорация, менее 12 исследованных лимфатических узлов, вовлечение краев резекции.

При наличии высокой микросателлитной нестабильности (MSI-H) при II стадии проведение адьювантной химиотерапии, как правило, не показано, за исключением рT4. В таком случае показано назначение режима FOLFOX или XELOX.

Рисунок 3. Обследование и планирование терапии при метастатическом раке ободочной кишки.



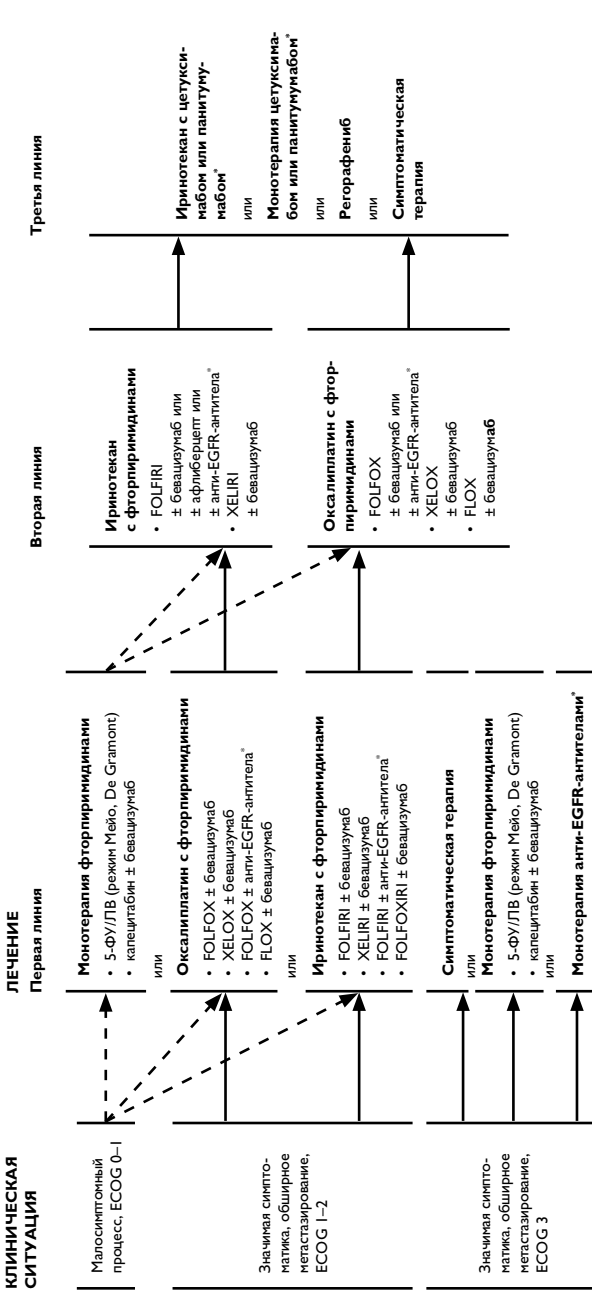
¹ Резекция печени/легких в объеме R0 с последующей химиотерапией или наблюдением, а также периоперационная химиотерапия (ХТ) при резектабельных метастазах в печень/легкие являются стандартным подходом. До операции проводятся 6 курсов химиотерапии FOLFOX (предпочтительнее) или 4 курса XELOX. При отсутствии прогрессирования послеоперационно проводятся еще 6 курсов химиотерапии FOLFOX (предпочтительнее) или 4 курса XELOX.

² В случае если предоперационная ХТ не проводилась, назначаются 12 курсов терапии FOLFOX, или 8 курсов XELOX, или 6 месяцев монотерапии фторпиримидинами при наличии противопоказаний к оксалиплатину. При отсутствии негативных прогностических факторов, в случае ранее проводившейся адьювантной ХТ после R0-резекции возможно ограничиться и наблюдением.

³ Задачей ХТ при потенциально резектабельных метастазах является достижение объективного эффекта с последующей их резекцией. ХТ должна включать в себя двойные комбинации на основе: 1) фторпиримидинов и оксалиплатина – FOLFOX (предпочтительнее) или XELOX, или 2) фторпиримидинов и иринотекана – FOLFIRI (предпочтительнее) или XELIRI. Частота объективного ответа выше при тройном режиме FOLFOXIRI, но его токсичность требует осторожности в применении. К ХТ-режимам возможно добавление таргетных препаратов, что повышает частоту полных циторедукций: цетуксимаба или панитумумаба при диком типе RAS и диком или неизвестном типе BRAF (только с режимами FOLFIRI или FOLFOX либо бевацизумаба к любым режимам при наличии мутации RAS/BRAF).

Циторедуктивная операция должна осуществляться, как только метастазы станут резектабельными. Общая продолжительность периоперационной химиотерапии должна составлять 6 месяцев.

Рисунок 4. Паллиативная химиотерапия при метастатическом раке ободочной кишки (IV стадия).



*Применение анти-EGFR-антител (цетуксимаб, панитумумаб) показано лишь пациентам с диким типом RAS и диким или неизвестным типом BRAF. 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 поддерживающей фторпиримидинами (стратегия «поддерживающей» терапии имеет преимущества перед полным прекращением лечения). Во всех трех вариантах применение моноклональных антител рекомендуется до прогрессирования заболевания.