

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ РАКОМ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

I. ДИАГНОСТИКА

Диагноз ставится на основании гистологического исследования, материал для которого получен при фиброколоноскопии или операционной биопсии.

ПРЕДОПЕРАЦИОННОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ И СТАДИРОВАНИЕ

Предоперационное обследование включает сбор анамнеза и осмотр, клинический анализ крови, биохимический анализ крови с показателями функции печени, почек, определение уровня раковоэмбрионального антигена (РЭА), фиброколоноскопию, УЗИ (желательно, КТ) органов брюшной полости и малого таза, рентгенографию (желательно, КТ) органов грудной клетки. Послеоперационное стадирование производится на основании TNM классификации с учетом предоперационного обследования.

2. ЛЕЧЕНИЕ

2.1 ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЛОКАЛИЗОВАННЫХ СТАДИЙ

I СТАДИЯ, II СТАДИЯ (БЕЗ ФАКТОРОВ РИСКА)

Tis, T1, T2 N0, M0 (I стадия) и T3, N0, M0 (II стадия) без факторов высокого риска рецидива адьювантная химиотерапия не проводится;

II СТАДИЯ (С ФАКТОРАМИ ВЫСОКОГО РИСКА)

Любая T4 или T3, N0, M0 (II стадия) с наличием факторов высокого риска рецидива.

Факторы высокого риска рецидива:

- низкая дифференцировка опухоли,
- сосудистая или периневральная опухолевая инвазия,
- кишечная непроходимость или перфорация,
- менее 12 исследованных лимфатических узлов,
- опухолевые клетки в краях резекции.

При II стадии заболевания роль адьювантной химиотерапии остается противоречивой. У пациентов с факторами высокого риска развития рецидива назначение химиотерапии приводит лишь к улучшению безрецидивной выживаемости без значимого влияния на продолжительность жизни. Тем не менее, большинство экспертов рекомендует проводить пациентам с II стадией с факторами риска такое же лечение, как и у больных с III стадией.

III СТАДИЯ

T любое, N1–2, M0 – адьювантная химиотерапия обязательна (при отсутствии противопоказаний).

Химиотерапия должна начинаться сразу после восстановления пациента после оперативного вмешательства. Отсрочка ее начала на каждые 4 недели приводит к повышению риска смерти на 14% и 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, Roswell Park), инфузионно (режимы De Gramont, AIO) или перорально (капецита-

бин) (табл. 1). Струйные режимы 5-фторурацила обладают большей токсичностью, но не меньшей эффективностью, чем инфузионные.

Таблица 1. Режимы терапии фторпиримидинами, применяемые в лечении колоректального рака

Режим	Схема
Клиники Мейо	ЛВ 20 мг/м ² в/в струйно с последующим болюсом 5-ФУ 425 мг/м ² , 1-5 дни. Интервал 28 дней.
Roswell Park	ЛВ 500 мг/м ² в/в 2-часовая инфузия с последующим болюсом 5-ФУ 500 мг/м ² . Еженедельно в течение 6 недель. Интервал 8 недель.
АЮ	ЛВ 500 мг/м ² в/в в течение 2 часов с последующей 24-часовой инфузией 5-ФУ 2600 мг/м ² . Еженедельно, длительно.
Упрощенный LV5FU2 (режим De Gramont)	ЛВ 400 мг/м ² в/в в течение 2 часов с последующим болюсом 5-ФУ 400 мг/м ² и с последующей 46-часовой инфузией 5-ФУ 2400-3000 мг/м ² . Интервал 14 дней.
капецитабин	2500 мг/м ² в сутки внутрь 1-14 дни. Интервал 3 недели.

Оптимальный объем адьювантной химиотерапии при III стадии включает в себя комбинацию оксалиплатина с фторпиримидинами. Наиболее оптимальными являются режимы FOLFOX илиXELOX. Комбинация оксалиплатина со струйным 5-фторурацилом (режим FLOX) обладает схожей эффективностью, но сопряжена с высокой токсичностью. При развитии симптомов полинейропатии 2-3 ст. (степень 2: симптомы, ограничивающие работоспособность и физическую активность пациента) показана отмена оксалиплатина и продолжение монотерапии фторпиримидинами. У пациентов старше 75 лет не показано преимущество двойных комбинаций с оксалиплатином по сравнению с монотерапией фторпиримидинами.

Таблица 2. Режимы терапии оксалиплатином и фторпиримидинами, применяемые в лечении колоректального рака

Упрощенный FOLFOX 6	Оксалиплатин 85 мг/м ² 2-часовая инфузия в 1-й день, LV 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 . Интервал 14 дней.
XELOX	Оксалиплатин 130 мг/м ² в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м ² /сутки 1-14 дни. Интервал 3 недели.
FLOX	Оксалиплатин 85 мг/м ² в течение 2 часов (дни 1, 15 и 29 каждого цикла) + LV 20 мг/м ² в/в струйно и с последующим болюсом 5-ФУ 500 мг/м ² . Еженедельно в течение 4 недель. Интервал 6 недель (от начала лечения)

В адьювантной терапии рака ободочной кишки не должны применяться иринотекан, бевацизумаб и цетуксимаб, так как по результатам рандомизированных исследований их включение в режимы химиотерапии не приводит к улучшению показателей выживаемости.

2.2 ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ (M1)

На первом этапе обычно выполняется паллиативная резекция первичной опухоли. Однако в ряде ретроспективных исследований было показано, что при бессимптомных или малосимптомных опухолях допустимо откладывание хирургического вмешательства до появления симптомов. Это позволяет избежать у большинства пациентов не нужного хирургического вмешательства и немедленно начать лекарственную терапию.

ИЗОЛИРОВАННОЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ ИЛИ ЛЕГКИХ

Полные циторедуктивные операции при резектабельных метастазах в печень и легкие позволяют излечить до половины пациентов. Перед циторедукцией рекомендуется назначение терапии двойными комбинациями с включением фторпиримидинов и оксалипла-

тина (FOLFOX или XELOX) или фторпиримидинов и иринотекана (FOLFIRI). После 4-6 циклов терапии выполняется резекция печени/легких с последующей послеоперационной полихимиотерапией в том же режиме. Общая рекомендованная продолжительность химиотерапии составляет 6 месяцев. Другим вариантом лечения является выполнение на первом этапе циторедукции с последующим проведением в течение 6 месяцев адьювантной химиотерапии двойной комбинацией с включением фторпиримидинов и оксалиплатина (предпочтительнее) или монотерапией фторпиримидинами.

В случае исходно нерезектабельных 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). В случае отсутствия мутации гена K-RAS возможно добавление к режимам химиотерапии FOLFIRI или FOLFOX (но не XELOX) анти-EGFR моноклональных антител (цетуксимаб или панитумумаб), что позволяет увеличить частоту выполнения R0-резекций печени. Другой возможной опцией повышения резектабельности является применение «тройной» комбинации FOLFOXIRI, однако более высокая токсичность режима требует осторожности при его назначении. Роль бевацизумаба в предоперационной химиотерапии менее определена: его добавление к режимам FOLFOX или XELOX не повышает частоту объективного ответа, хотя и отмечается тенденция к повышению R0-резекций.

Хирургическое вмешательство 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.

ПАЛЛИАТИВНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

Задачей паллиативной химиотерапии при метастатическом раке ободочной кишки является увеличение продолжительности жизни, устранение болезненных симптомов 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 удается реализовать. До сих пор четко не ясна оптимальная продолжительность первой линии терапии. Возможными вариантами являются непрерывная терапия до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности; либо ее проведение на протяжении до полугода с последующим наблюдением.

МИНИМАЛЬНЫЙ ОБЪЕМ ПАЛЛИАТИВНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

В качестве первой линии терапии у больных с малосимптомным процессом (статус ECOG 0-1) возможно назначение монотерапии фторпиримидинами (табл. 1). При прогрессировании заболевания к режиму возможно добавление оксалиплатина, а в качестве третьей линии – иринотекан ± фторпиримидины. Другим возможным вариантом лечения является проведение первой линии химиотерапии двойной комбинацией (FOLFOX, XELOX или FOLFIRI) с последующей возможной поддерживающей терапией фторпиримидинами в случае появления токсичности оксалиплатина (полинейропатия 2-3 ст.) или иринотекана (астения, диарея). Оксалиплатин в монотерапии малоэффективен и должен применяться в комбинации с фторпиримидинами.

У пациентов с клинически значимыми симптомами заболевания (ECOG 1-2) с обширной диссеминацией необходимо проведение в первой линии двойных комбинаций. В случае прогрессирования опухолевого процесса после первой линии терапии, вторая линия может быть назначена больным с удовлетворительным общим статусом (ECOG < 2). При рефрактерности к режиму FOLFOX (XELOX) в качестве второй линии обычно назначается режим FOLFIRI или монотерапия иринотеканом, при рефрактерности к режиму FOLFIRI – FOLFOX (XELOX).

В случае химиорезистентной опухоли (объективное прогрессирование заболевания в процессе или ближайшее время после окончания химиотерапии с включением иринотекана, оксалиплатина и фторпиримидинов) проведение дальнейшей химиотерапии не показано.

Тяжелым пациентам со статусом по шкале ECOG > 2 рекомендуется малотоксичная монокимиотерапия фторпиримидинами или симптоматическая терапия.

ОПТИМАЛЬНЫЙ ОБЪЕМ ПАЛЛИАТИВНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Кроме вышеперечисленных режимов химиотерапии возможно добавление к ним моноклональных антител, блокирующих эндотелиальный фактор роста (бевацизумаб) или эпидермальный фактор роста (цетуксимаб или панитумумаб). Добавление бевацизумаба как фторпиримидинам, так и к двойным комбинациям приводит к достоверному удлинению времени до прогрессирования. В монотерапии препарат малоэффективен. В то же время данные, свидетельствующие об увеличении продолжительности жизни при его назначении, остаются спорными. Рекомендуется продолжение терапии бевацизумабом до прогрессирования заболевания. На се-

годняшний день не известны клинические или молекулярные факторы, предсказывающие эффективность бевацизумаба.

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 гена K-RAS. Добавление цетуксимаба и панитумумаба к режимам химиотерапии на основе иринотекана или комбинации FOLFOX увеличивает частоту объективных ответов, время до прогрессирования и, по данным одного исследования, продолжительность жизни. В тоже время их совместное применение с комбинациями оксалиплатина и капецитабина (XELOX) или оксалиплатина и струйного 5-фторурацила (FLOX) не приводит к улучшению как непосредственных, так и отдаленных результатов. Самостоятельная активность цетуксимаба и панитумумаба позволяет рекомендовать их монотерапию у пациентов в качестве третьей–четвертой линии терапии.

Таблица 3. Режимы терапии иринотеканом и моноклональными антителами колоректального рака

FOLFIRI	Иринотекан 180 мг/м ² 90-минутная инфузия в 1-й день, LV 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 . Интервал 14 дней.
XELIRI*	Иринотекан 200-250 мг/м ² в 1-й день, капецитабин 1800-2000 мг/м ² /сутки 1-14 дни. Интервал 3 недели.
бевацизумаб	7,5 мг/кг в/в 30-60-минутная инфузия каждые 3 недели, или 5 мг/кг каждые 2 недели (в зависимости от применяемого режима химиотерапии).
цетуксимаб	400 мг/м ² в/в 1-часовая инфузия в первый день, далее по 250 мг/м ² еженедельно.
панитумумаб	9 мг/кг в/в 1-часовая инфузия каждые 3 недели или 6 мг/кг в/в каждые 2 недели.

* режим характеризуется высокой частотой развития диареи.

НАБЛЮДЕНИЕ

Задачей наблюдения является выявление пациентов с рецидивом заболевания, нуждающихся в хирургическом или паллиативном лечении; предотвращение метастатического колоректального рака. Кроме фиксирования жалоб и физикального осмотра больным, которым в случае рецидива болезни будет проводиться терапия, рекомендуются следующие обследования:

- УЗИ печени каждые 6 месяцев в течение первых 3 лет, далее ежегодно на 4-й и 5-й год после операции. У больных с высоким риском рецидива заболевания возможно проведение КТ органов грудной клетки и брюшной полости на протяжении 3 лет;
- колоноскопия выполняется после первого года наблюдения и далее каждые 3-5 лет с целью выявления метастатической опухоли или резекции обнаруженных полипов толстой кишки;
- рентгенография органов грудной клетки имеет низкую специфичность, тем не менее, рекомендуется ежегодно в течение 5 лет;
- определение РЭА каждые 3 месяца в течение первых 2 лет и далее каждые 6 месяцев в случае, если исходно перед операцией он был повышен;
- другие клинические, лабораторные и лучевые исследования показаны лишь больным с соответствующими симптомами.

Рис. 1. Обследование и планирование терапии при раке толстой кишки

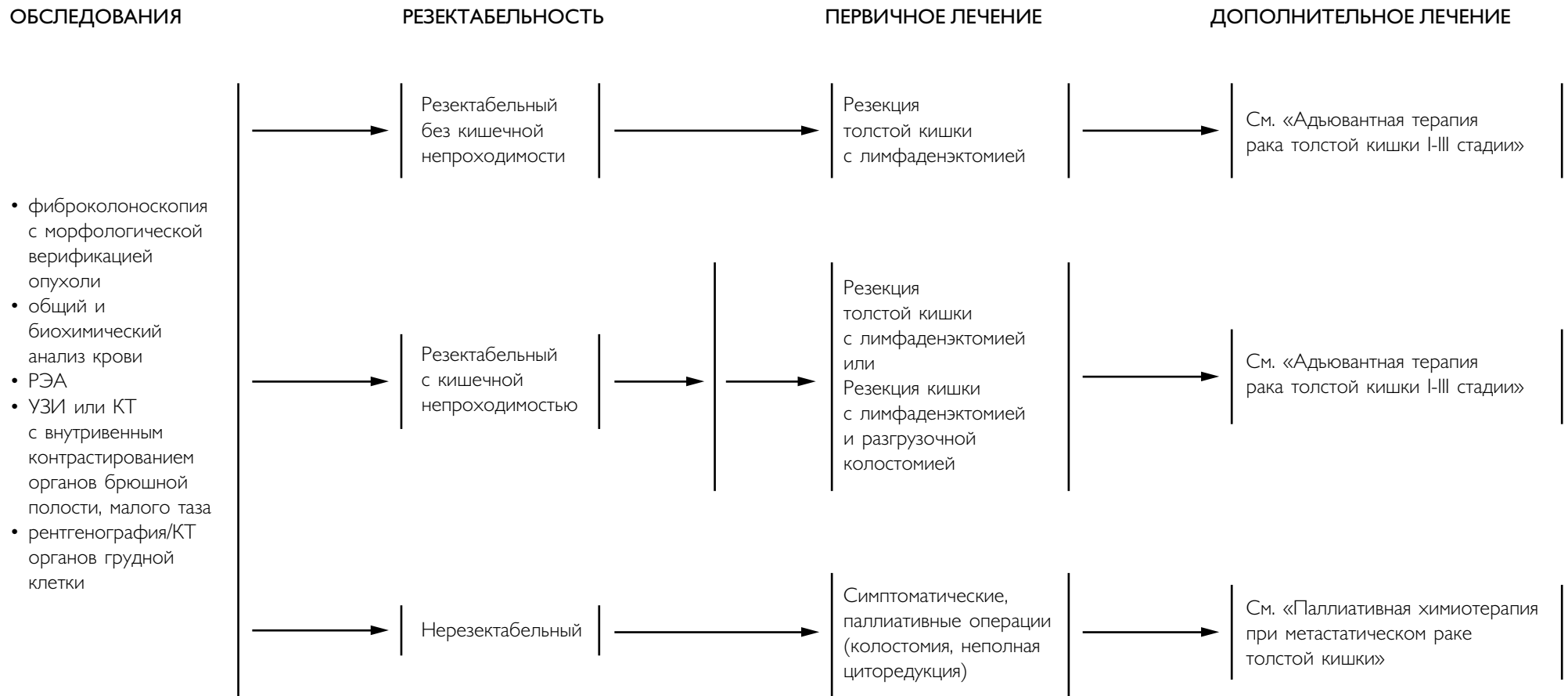


Рис. 2. Адьювантная терапия рака ободочной кишки I-III стадии

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ СТАДИЯ	АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ	НАБЛЮДЕНИЕ
Tis, T1N0M0, T2N0M0 (I стадия)	Наблюдение	
T3N0M0 (без факторов риска*)	Наблюдение	
T3-4N0M0 (с факторами риска*)	<p>Монотерапия фторпиримидинами</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5ФУ/ЛПВ (режим Мейо, De Gramont) • капецитабин <p>или</p> <p>Оксиплатин с фторпиримидинами</p> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFOX • XELOX • FLOX <p>или</p> <p>Наблюдение</p>	<p>Наблюдение в течение 5 лет</p> <p>РЭА и физикальное обследование</p> <ul style="list-style-type: none"> • каждые 3 месяца первые два года, далее каждые полгода <p>Колоноскопия</p> <ul style="list-style-type: none"> • через 1 год, при наличии аденом – ежегодно, при отсутствии повторить через 3 года, далее каждые 5 лет • если не была полноценно выполнена перед операцией из-за непроходимости – необходимо выполнить через 3-6 месяцев после нее
ТлюбоеN1-2M0 (III стадия)	<p>Оксиплатин с фторпиримидинами</p> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFOX • XELOX • FLOX <p>или (с противопоказаниями к оксиплатину)</p> <p>Монотерапия фторпиримидинами</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5ФУ/ЛПВ (режим Мейо, De Gramont) • капецитабин 	<p>УЗИ органов брюшной полости и малого таза</p> <ul style="list-style-type: none"> • каждые 6 месяцев первые 3 года, далее ежегодно до 5 лет <p>Рентгенография органов грудной клетки</p> <ul style="list-style-type: none"> • ежегодно

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

Рис. 3. Обследование и планирование терапии при диссеминированном РТК (IV стадия)



1. Периоперационная химиотерапия (ХТ) при резектабельных метастазах в печень/легкие является стандартным подходом. До операции проводятся 6 циклов химиотерапии FOLFOX (предпочтительнее) или 4 цикла XELOX.

2. В случае, если предоперационная ХТ не проводилась, назначаются 12 циклов терапии FOLFOX или 8 циклов XELOX или 6 месяцев монотерапии фторпиримидонами при наличии противопоказаний к оксалиплатину.

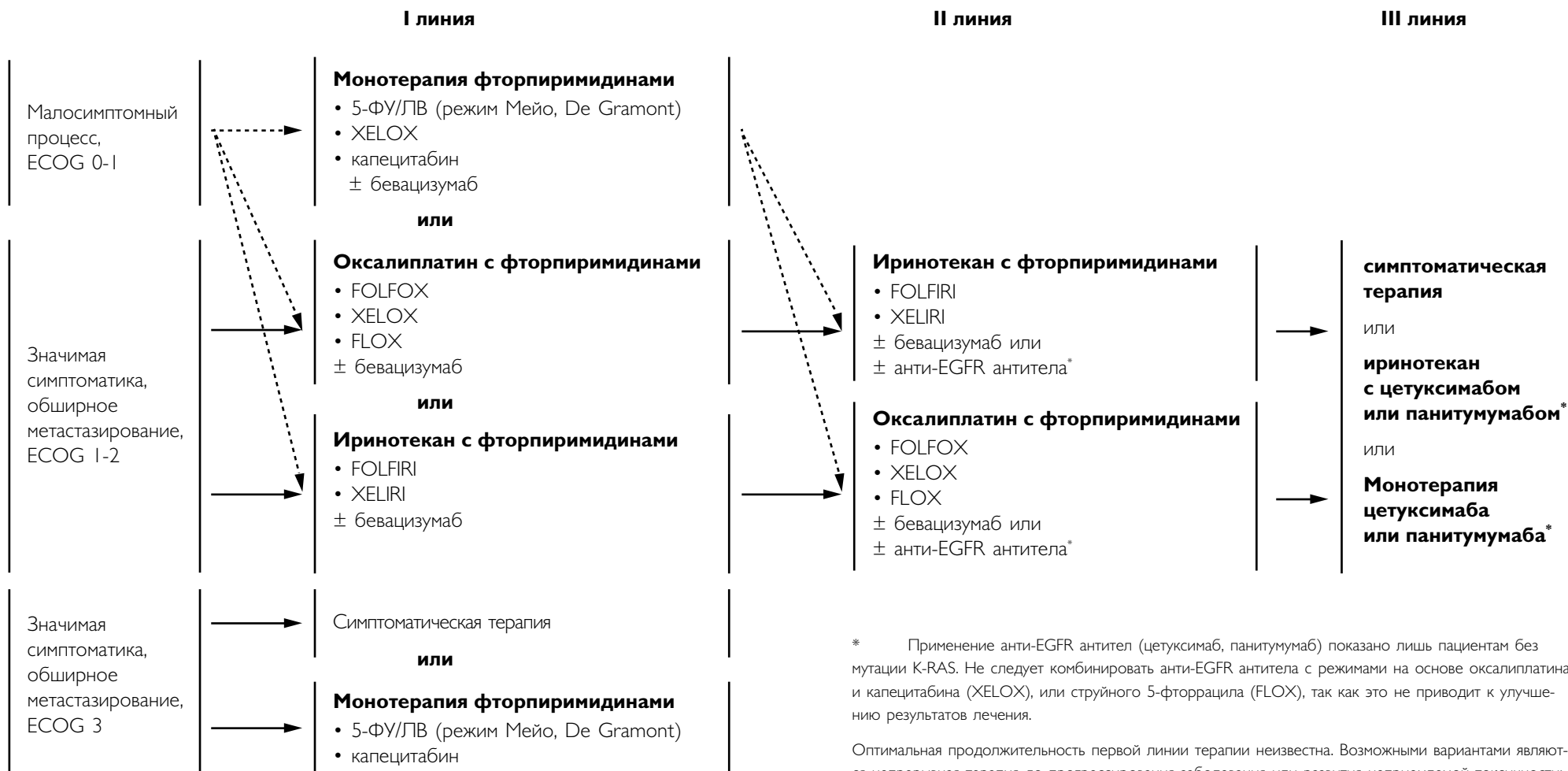
3. Задачей ХТ при потенциально резектабельных метастазах является достижение объективного эффекта с последующей их резекцией. ХТ должна включать в себя двойные комбинации на основе: 1. фторпиримидонов и оксалиплатина – FOLFOX (предпочтительнее) или XELOX; или 2. фторпиримидонов и иринотекана – FOLFIRI (предпочтительнее) или XELIRI. Частота объективного ответа выше при тройном режиме FOLFOXIRI, но его токсичность требует осторожности в применении. При отсутствии мутации K-RAS возможно добавление цетуксимаба или панитумумаба к режимам FOLFIRI или FOLFOX, что повышает частоту полных циторедукций.

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

Рис. 4. Паллиативная химиотерапия при метастатическом РТК (IV стадия)

КЛИНИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ

ЛЕЧЕНИЕ



* Применение анти-EGFR антител (цетуксимаб, панитумумаб) показано лишь пациентам без мутации K-RAS. Не следует комбинировать анти-EGFR антитела с режимами на основе оксалиплатина и капецитабина (XELOX), или струйного 5-фторрацила (FLOX), так как это не приводит к улучшению результатов лечения.

Оптимальная продолжительность первой линии терапии неизвестна. Возможными вариантами являются непрерывная терапия до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности; либо ее проведение на протяжении до полугода с последующим наблюдением.