

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

**Цитирование:** Трякин А. А., Артамонова Е. В., Бесова Н. С., Болотина Л. В., Владимирова Л. Ю., Гладков О. А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки // Злокачественные опухоли. – 2015. – №. 4, спецвыпуск. – С. 214–229.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-214-229

**Ключевые слова:** рак ободочной кишки, РЭА, СА-19.9, мутация EGFR, мутация гена RAS, синдром Линча, синдром Блума, семейный аденоматоз, синдром Пейтца-Егерса, синдром Ли Фраумени, синдром Коудена, химиотерапия, таргетная терапия.

## ДИАГНОСТИКА

Необходимый минимум 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;
- 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 с внутривенным контрастированием\*;
- рентгенография грудной клетки либо КТ органов грудной клетки\*;
- развернутый клинический и биохимический анализы крови;
- ЭКГ;
- онкомаркеры РЭА, СА 19.9;
- оценка нутритивного статуса;
- анализ биоптата опухоли на мутацию RAS (экзоны 2, 3, 4 генов KRAS и NRAS) и BRAF, если диагностированы отдаленные метастазы аденокарциномы.

Дополнительные исследования, выполняемые при наличии клинических показаний:

---

\* 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 у пациентов с небольшой местной распространенностью опухолевого процесса (С).

- ирригоскопия при невозможности выполнения тотальной колоноскопии (В); 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 (В);
- 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:

- Расстояние до проксимального и дистального краев резекции.
- Размеры опухоли.
- Гистологическое строение опухоли.
- Степень дифференцировки опухоли.
- pT.
- pN (с указанием общего числа исследованных и пораженных лимфоузлов), необходимо исследование не менее 12 удаленных лимфоузлов.
- Наличие поражения проксимального края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован).
- Наличие поражения дистального края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован).
- Наличие лимфоваскулярной, периневральной инвазии (отрицательный результат также должен быть констатирован).
- Степень регрессии опухоли по шкале Mandard или Dworak (при наличии предшествующего комбинированного лечения).
- Поражение апикального лимфатического узла (отрицательный результат также должен быть констатирован).

- 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 I-й или 2-й линии с установленным диагнозом синдрома Линча;
  - при развитии у пациентки рака эндометрия в возрасте до 50 лет;
2. Подозрение на семейный аденоматоз – тестирование на мутацию гена APC:
  - при наличии у пациента более 20 полипов кишечника;
  - при наличии у пациента родственника I-й линии с установленным диагнозом семейного аденоматоза;
3. Подозрение на наличие аттенуированной формы семейного аденоматоза, МҮН-ассоциированный полипоз – тестирование на мутацию APC, мутацию МҮН:
  - пациенты, у которых выявлено более 20 полипов толстой кишки, но с отрицательным анализом на мутацию APC;
  - пациенты, у которых в семье прослеживается рецессивное наследование семейного аденоматоза;
  - пациенты, у которых полипы выявляются в более позднем возрасте (34-44 лет).

За исключением МҮН-ассоциированного полипоза и синдрома Блума, все наследственные синдромы, связанные с развитием колоректального рака, носят аутосомно-доминантный характер. При наличии яркого семейного анамнеза злокачественных заболеваний у пациентов с исключенным семейным аденоматозным полипозом и синдромом Линча показана консультация генетика для потенциального выявления более редких заболеваний: 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 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 T1sm1, а уровень IV может соответствовать T1sm1–3

### 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.colicadextra, a.colicamedia у основания.

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.

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 слепой, восходящей ободочной кишки, 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<sub>is</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> (I стадия) и T<sub>3</sub>, N<sub>0</sub>, M<sub>0</sub> (II стадия) без факторов высокого риска рецидива адьювантная химиотерапия не проводится.

#### **II стадия (с факторами высокого риска)**

- Любая T<sub>4</sub> или T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> (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;
- признаки опухолевого роста в краях резекции.

При II стадии заболевания адьювантная химиотерапия фторпиримидинами (табл. 1) на протяжении 6 месяцев обеспечивает скромное, 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 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. 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. Однако в отдельных случаях при наличии нескольких факторов высокого риска (см. выше) 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

- Т 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%, 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	ЛВ 20 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно с последующим болюсом 5-ФУ 425 мг/м <sup>2</sup> , 1-й – 5-й дни. Начало очередного курса на 29-й день.
Roswell Park	ЛВ 500 мг/м <sup>2</sup> в/в, 2-часовая инфузия с последующим болюсом 5-ФУ 500 мг/м <sup>2</sup> . Еженедельно в течение 6 недель с последующим 2-недельным перерывом.
AIO	ЛВ 500 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 часов с последующей 24-часовой инфузией 5-ФУ 2600 мг/м <sup>2</sup> . Еженедельно, длительно.
Модифицированный LV5FU2 (режим de Gramont)	ЛВ 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 часов с последующим болюсом 5-ФУ 400 мг/м <sup>2</sup> и с последующей 46-часовой инфузией 5-ФУ 2400-3000 мг/м <sup>2</sup> . Начало очередного курса на 15-й день.
Капецитабин	2500 мг/м <sup>2</sup> в сутки внутрь 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 или XELOX. Комбинация оксалиплатина со струйным 5-фторурацилом (режим FLOX) обладает схожей эффективностью, но сопряжена с высокой токсичностью. При развитии симптомов полинейропатии II-III 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 <sup>2</sup> , 2-часовая инфузия в 1-й день, ЛВ400 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 часов с последующим 5-ФУ 400 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно и 46-часовой инфузией 5-ФУ 2400 мг/м <sup>2</sup> (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> /сутки 1-й – 14-й 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) + ЛВ 20 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно и с последующим болюсом 5-ФУ 500 мг/м <sup>2</sup> . Еженедельно в течение 4 недель с последующим 2-недельным перерывом.

В адьювантной терапии колоректального рака не должны применяться ириноктан и моноклональные антитела, в частности бевацизумаб и цетуксимаб, 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 обычно выполняется паллиативная резекция первичной опухоли. Однако в случае значительного распространения метастатического процесса, требующего быстрого начала системной терапии, 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	Цель лечения	Вид лечения
0	Изолированные резектабельные (R0) метастазы в печень и/или легкие.	Выздоровление, снижение риска рецидива	Выполнение операции с последующей химиотерапией FOLFOX/XELOX. Возможно проведение периоперационной ПХТ по схеме FOLFOX/XELOX.
1	Потенциально резектабельные метастазы в печень или легкие в случае эффекта от химиотерапии. Пациент подходит для интенсивной ХТ.	Максимальное уменьшение опухоли и выполнение R0/I-резекции. Выздоровление.	Наиболее эффективные режимы ХТ.
2	Нерезектабельные метастазы. Быстрое прогрессирование, симптомное течение. Может перенести интенсивное лечение.	Максимальное уменьшение размеров опухоли, контроль прогрессии заболевания.	Комбинированные режимы ХТ (двойные или тройные комбинации).
3	Нерезектабельные метастазы, нет значимых симптомов или имеется сопутствующая патология, препятствующая интенсивному лечению.	Контроль прогрессии заболевания, сохранение качества жизни (минимальная токсичность)	Наименее токсичные схемы лечения. Возможно начало с монотерапии или с двойных комбинаций с низкой токсичностью.

### Изолированное метастатическое поражение печени или легких

До начала химиотерапии больных с изолированным поражением печени и единичными метастазами в легкие важно обсудить с соответствующими хирургами на предмет возможности (в настоящее время или в случае объективного эффекта) выполнения R0/I резекции.

**Группа 0 (консенсус ESMO).** Полные циторедуктивные операции при резектабельных метастазах в печень и легкие позволяют излечить до половины пациентов. Перед циторедукцией рекомендуется 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. Другим равнозначным вариантом лечения является выполнение на первом этапе циторедукции с последующим проведением в течение 6 месяцев адьювантной химиотерапии двойной комбинацией с включением фтопиримидинов и оксалиплатина (предпочтительнее) или монотерапией фторпиримидинами при наличии противопоказаний к назначению оксалиплатина. Добавление к периоперационной химиотерапии моноклональных антител большим с резектабельными метастазами не показано.

**Группа I (консенсус ESMO).** В случае потенциально резектабельных метастазов показано проведение максимально эффективной химиотерапии, задачей которой является достижение объективного эффекта и перевод нерезектабельных метастазов в резектабельные. Показано применение двойных комбинаций (FOLFOX, XELOX или FOLFIRI). Добавление таргетных препаратов (прежде всего – анти-EGFR-антител) позволяет увеличить частоту выполнения R0-резекций печени.

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

Наличие мутации гена BRAF является отрицательным прогностическим признаком. Учитывая редкость BRAF-мутаций, до сих пор остается спорным вопрос, нуждаются ли эти больные в применении анти-EGFR-антител. Результаты недавно проведенных метаанализов говорят, что выигрывает от добавления анти-EGFR антител если и существует, то является минимальным. Для пациентов с мутацией BRAF, способных выдержать активную терапию, 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. Другой возможной опцией повышения резектабельности является применение «тройной» комбинации FOLFOXIRI с возможным добавлением моноклонального антитела, однако более высокая токсичность режима требует осторожности при его назначении.

Хирургическое вмешательство в объеме R0/R1 необходимо выполнять, как только метастазы станут резектабельными. Пролонгация химиотерапии может приводить к повышению частоты токсических поражений печени, а также к исчезновению части метастазов, что затрудняет их идентификацию хирургом во время резекции. Число послеоперационных осложнений значительно возрастает при количестве курсов предоперационной химиотерапии более 6, а смертность – более 12.

Радиочастотная абляция (РЧА) метастазов в печень уступает хирургическому лечению по достижению локального контроля. РЧА может применяться как дополнение 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**

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 (предпочтительнее) или монотерапия бевацизумабом (при непереносимости фторпиримидинов) может проводиться до появления признаков прогрессирования болезни или неприемлемой токсичности. Это позволяет достоверно увеличить время до прогрессирования и, по данным одного исследования, – продолжительность жизни. При использовании комбинации химиотерапии с анти-EGFR-антителами также возможна 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 или симптоматическая терапия.

### **Минимальный объем паллиативной химиотерапии**

**Группа 2 (консенсус ESMO).** У пациентов с клинически значимыми симптомами заболевания (ECOG 1-2) и (или) обширной диссеминацией необходимо применение в первой линии двойных комбинаций. В случае прогрессирования опухолевого процесса после первой линии лечения вторая линия может быть назначена больным с удовлетворительным общим состоянием (ECOG ≤ 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 (консенсус ESMO).** 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 ± 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. Рекомендуется продолжение терапии бевацизумабом (предпочтительнее 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 BRAF. Добавление цетуксимаба и панитумумаба к режимам химиотерапии на основе иринотекана или комбинации FOLFOX увеличивает частоту объективных эффектов, время до прогрессирования и продолжительность жизни больных. В то же время их совместное применение с комбинациями оксалиплатина и капецитабина (XELOX) или оксалиплатина и струйного 5-фторурацила (FLOX)

не приводит к улучшению как непосредственных, так и отдаленных результатов. 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 <sup>2</sup> 90-минутная инфузия в 1-й день, ЛВ 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 часов с последующим 5-ФУ 400 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно и 46-часовой инфузией 5-ФУ 2400 мг/м <sup>2</sup> (по 1200 мг/м <sup>2</sup> в сутки). Начало очередного курса на 15-й день.
FOLFOXIRI*	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, ЛВ 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 часов с последующей 46-часовой инфузией 5-ФУ 3200 мг/м <sup>2</sup> . Начало очередного курса на 15-й день.
XELIRI*	Иринотекан 200 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, капецитабин 1600-1800 мг/м <sup>2</sup> /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 <sup>2</sup> в/в 1-часовая инфузия в первый день, далее по 250 мг/м <sup>2</sup> еженедельно.
панитумумаб	6 мг/кг в/в 1-часовая инфузия каждые 2 недели.
регорафениб#	160 мг в сутки 1-й – 21-й дни каждые 4 недели.

\* режим характеризуется высокой частотой развития диареи;

# препарат еще не зарегистрирован в РФ.

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:**

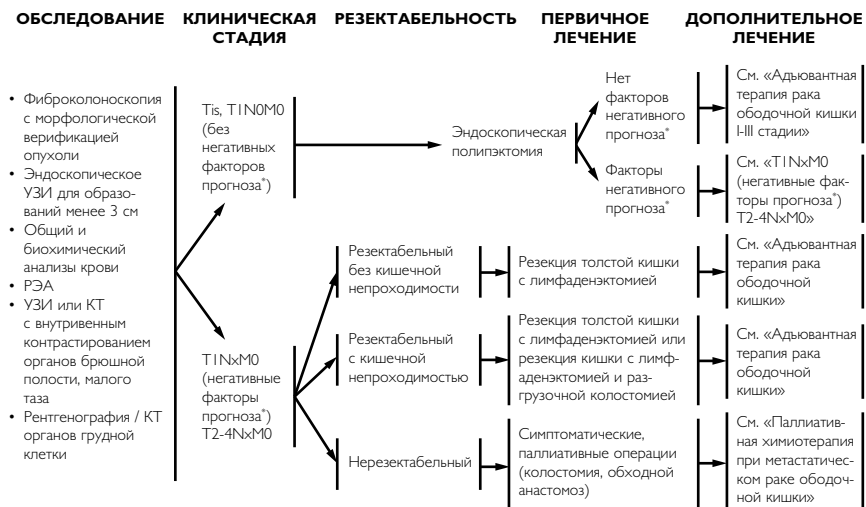
- КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием каждые 6 месяцев в первые 2 года, далее ежегодно еще 3 года. При невозможности выполнения КТ – применение УЗИ и рентгенографии ОГК в указанные сроки.

### 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 два 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 метакрионной 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.

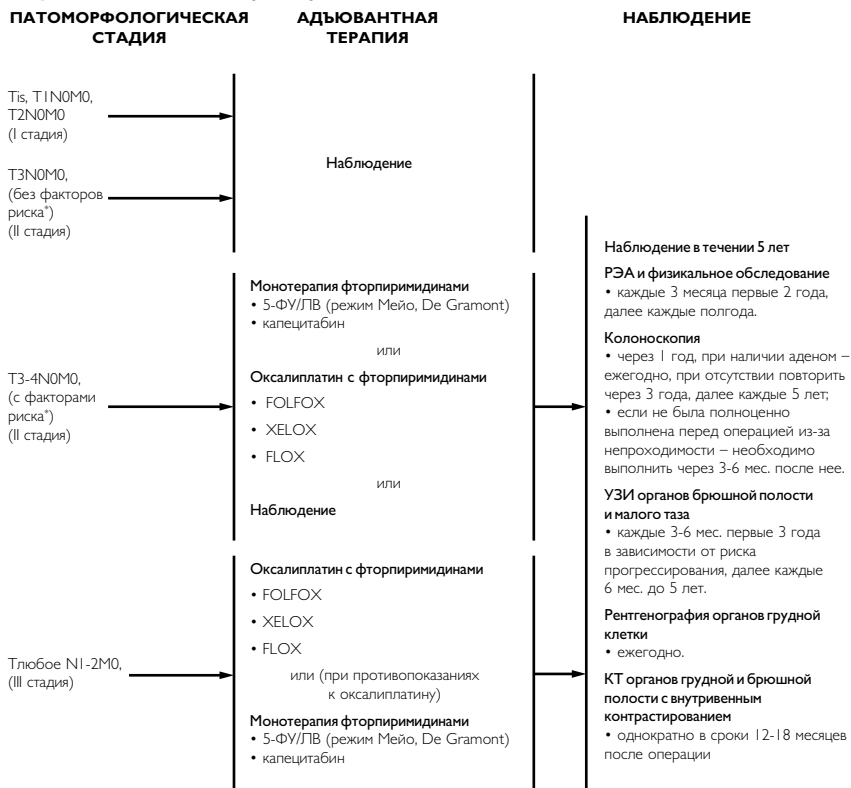
Другие клинические, лабораторные и лучевые исследования показаны лишь больным с соответствующими симптомами.

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



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

**Рисунок 2. Адювантная 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 не показано.

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

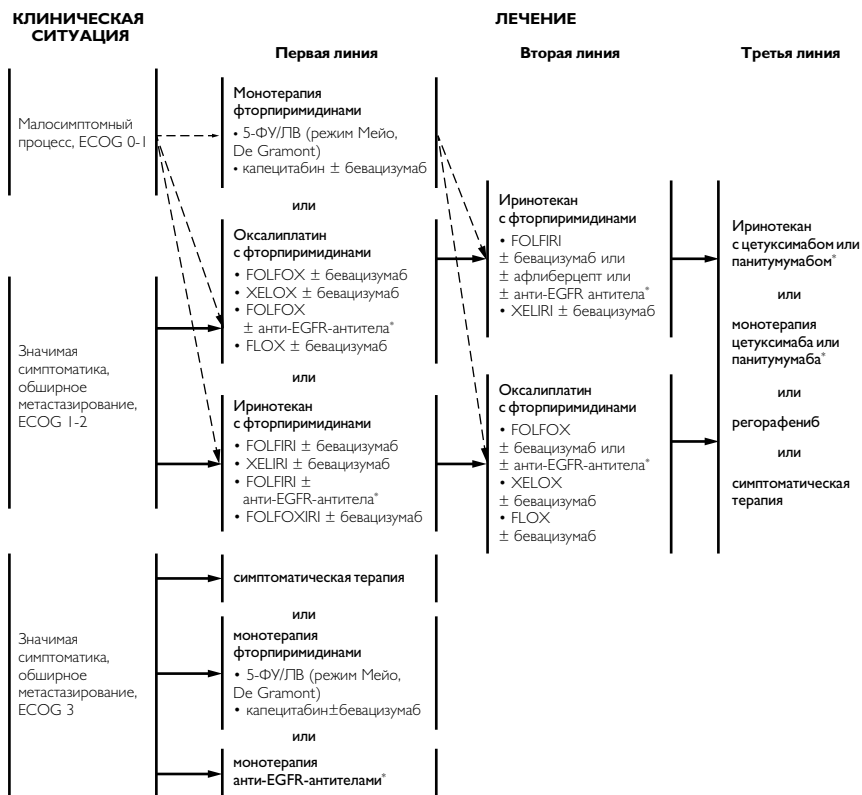

<sup>1</sup> Periоперационная химиотерапия (ХТ) при резектабельных метастазах в печень/легкие является стандартным подходом. До операции проводятся 6 курсов химиотерапии FOLFOX (предпочтительнее) или 4 курса XELOX. При отсутствии прогрессирования послеоперационно проводятся еще 6 курсов химиотерапии FOLFOX (предпочтительнее) или 4 курса XELOX.

<sup>2</sup> 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.

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

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 без мутации RAS и 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.