

ГЛАВА 10

РАК РЕКТОСИГМОИДНОГО СОЕДИНЕНИЯ (C19)

Ректосигмоидное соединение представляет собой переходную зону между сигмовидной и прямой кишкой на расстоянии от 12 до 17 см от кожноанальной линии при жесткой ректоскопии.

10.1. ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ (таблица 1)

Таблица 1. Классификация опухолей пищеварительной системы (ВОЗ, 2019)

Гистологическая форма новообразования	Код ICD-O
I. Доброкачественные эпителиальные опухоли	
Зубчатая дисплазия, low grade	8213/0
Зубчатая дисплазия, high grade	8213/2
Гиперпластический полип, микровезикулярный тип	
Гиперпластический полип с бокаловидными клетками	
Аденоматозный полип с низкой степенью дисплазии	8210/0
Аденоматозный полип с высокой степенью дисплазии	8210/2
Тубулярная аденома, low grade	8211/0
Тубулярная аденома, high grade	8211/2
Виллезная аденома, low grade	8261/0
Виллезная аденома, high grade	8261/2
Тубуловиллезная аденома, low grade	8263/0
Тубуловиллезная аденома, high grade	8263/2
Продвинутая аденома	
II. Интраэпителиальная неоплазия (дисплазия), связанная с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника	
Железистая интраэпителиальная неоплазия низкой степени	8148/0
Железистая интраэпителиальная неоплазия высокой степени	8148/2
III. Злокачественные эпителиальные опухоли	
Аденокарцинома БДУ ¹	8140/3
Зубчатая аденокарцинома ²	8213/3
Аденоматозная аденокарцинома ³	8262/3
Микропапиллярная аденокарцинома	8265/3
Муцинозная (слизистая) аденокарцинома ⁴	8480/3
Некогезивная карцинома ⁵	8490/3
Перстневидноклеточный рак ⁶	8490/3
Медуллярный рак ⁷	8510/3

Окончание таблицы 1

Гистологическая форма новообразования	Код ICD-O
Железисто-плоскоклеточный рак	8560/3
Недифференцированная карцинома БДУ ⁸	8220/3
Рак с саркоматоидным компонентом ⁹	8033/3
IV. Нейроэндокринные опухоли	
Нейроэндокринная опухоль БДУ	8240/3
Нейроэндокринная опухоль G1	8240/3
Нейроэндокринная опухоль G2	8249/3
Нейроэндокринная опухоль G3	8249/3
Нейроэндокринный рак БДУ ¹⁰	8246/3
Мелкоклеточный нейроэндокринный рак	8041/3
Крупноклеточный нейроэндокринный рак	8013/3
L-клеточная опухоль	8152/3
Глюкагон-подобная пептид-продуцирующая опухоль	8152/3
PP/PYY-продуцирующая опухоль	8152/3
Энтерохромафинноклеточный карциноид	8241/3
Серотонин-продуцирующий карциноид	8241/3
Смешанное нейроэндокринно-ненейроэндокринное новообразование ¹¹	8154/3

Примечания:

¹ Аденокарцинома кишечного типа, без дополнительного уточнения. По степени злокачественности опухоли делятся на высокодифференцированные/G1 (96–100 % эпителиальных элементов инвазивной опухоли представлено железистыми структурами), умереннодифференцированные/G2 (50–95 % эпителиальных элементов инвазивной опухоли представлено железистыми структурами), низкодифференцированные/G3 (0–49 % эпителиальных элементов инвазивной опухоли представлено железистыми структурами).

² При правосторонней локализации опухоль часто ассоциирована с наличием микросателлитной нестабильности (MSI-H).

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

⁴ Диагноз устанавливается, если > 50 % объема опухоли представлено внеклеточной слизью, допустимо наличие перстневидноклеточных элементов (< 50 % всех клеток инвазивной опухоли). Оценка степени злокачественности аналогична таковой при классической аденокарциноме. При правосторонней локализации опухоль часто ассоциирована с наличием микросателлитной нестабильности (MSI-H).

⁵ Опухоль всегда соответствует G3.

⁶ Диагноз устанавливается, если > 50 % клеток опухоли представлено перстневидноклеточными элементами. Опухоль всегда соответствует G3. При правосторонней локализации опухоль часто ассоциирована с наличием микросателлитной нестабильности (MSI-H).

⁷ Опухоль всегда соответствует G3. При правосторонней локализации опухоль часто ассоциирована с наличием микросателлитной нестабильности (MSI-H).

⁸ Является диагнозом исключения: устанавливается только по результатам дополнительных исследований (ИГХ, электронной микроскопии); соответствует G4.

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

¹⁰ Диагноз устанавливается только по результатам дополнительных исследований (ИГХ, электронной микроскопии); всегда соответствует G3.

¹¹ Диагноз устанавливается только по результатам дополнительных исследований: смешанное нейроэндокринно-ненейроэндокринное новообразование является бифазной опухолью, сочетающей компоненты аденокарциномы и нейроэндокринного рака/опухоли (доля любого компонента должна составлять не менее 30 %).

Согласно Классификации ВОЗ (2019 г.) определение степени злокачественности (грейда) аденокарциномы/рака (исключая нейроэндокринные новообразования) толстой кишки:

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

Более 90 % опухолей ободочной кишки — аденокарциномы [M8140/3], большинство из которых экспрессируют цитокератин 20 и фактор транскрипции CDX2, а также негативны к цитокератину 7. Часть опухолей негативны к цитокератину 20.

К слизистым аденокарциномам [M8480/3] относятся опухоли, более чем на 50 %, состоящие из внеклеточного муцина. Аденокарциномы, содержащие менее 50 % экстраклеточной слизи классифицируются как «содержащие слизистый компонент». Частота встречаемости слизистых карцином до 20 %.

Перстневидноклеточный рак [M8490/3] — вариант аденокарциномы, более 50 % клеток которой представлены перстневидными клетками (большое количество внутриклеточной слизи, смещающее ядро на периферию клетки). Аденокарциномы, содержащие менее 50 % перстневидных клеток, классифицируются как «содержащие перстневидноклеточный компонент». Такой рак встречается менее 1 %.

Медуллярный рак [M8510/3] — вариант рака ободочной кишки, характеризующийся полями злокачественных клеток с везикулярным ядром с выраженным ядрышком и обильной эозинофильной цитоплазмой. Распространенность медуллярного рака составляет 4 %.

Зубчатая аденокарцинома [M8213/3] — рак ободочной кишки, характеризующийся строением, напоминающим зубчатую аденому (зубчатость желез и низкое ядерно-цитоплазматическое отношение). Приблизительно 10–15 % всех колоректальных раков можно классифицировать как «зубчатая аденокарцинома».

Микропапиллярная аденокарцинома [M8265/3] — рак ободочной кишки, построенный из мелких кластеров опухолевых клеток, отделенных от стромы пространством, что создает впечатление массивной инвазии в лимфатические сосуды. Встречаемость такого типа рака составляет до 20 %. При микропапиллярной аденокарциноме часто встречается перинеуральная и лимфососудистая инвазия, а также метастазы в лимфатические узлы.

Аденомоподобная аденокарцинома [M8262/3] — тип рака, ранее описанный как «виллезная аденокарцинома» и «инвазивная папиллярная аденокарцинома», при котором определяются высокодифференцированные ворсинчатые структуры

с десмопластической реакцией стромы. Распространенность аденомоподобной карциномы составляет 9 %.

Аденосквамозный рак [M8560/3] — опухоль, построенная из двух злокачественных компонентов: аденокарциномы и плоскоклеточного рака. Заболеваемость таким раком составляет менее 0,1 %.

Недифференцированная карцинома [M8020/3] — редкая ситуация, при которой в эпителиальной злокачественной опухоли отсутствуют морфологические, иммуногистохимические и молекулярно-биологические признаки, по которым можно было бы ее классифицировать.

Карцинома с саркоматозным компонентом [M8033/3] — недифференцированный рак, характеризующийся наличием веретеновидноклеточным или рабдоидным компонентом.

10.2. КЛАССИФИКАЦИЯ TNM (UICC, 8-е издание, 2017 г.)

Классификация применима только для карцином. Должно быть гистологическое подтверждение заболевания. Ниже указаны исследования для оценки категорий T, N и M:

Категория T	Физикальное исследование, визуализация, эндоскопия и/или данные, полученные при операции (лапаротомии, лапароскопии)
Категория N	Физикальное исследование, визуализация и/или данные, полученные при операции (лапаротомии, лапароскопии)
Категория M	Физикальное исследование, визуализация и/или данные, полученные при операции (лапаротомии, лапароскопии)

10.2.1. T — первичная опухоль:

Tx — первичная опухоль недоступна оценке;

T0 — нет признаков первичной опухоли;

Tis¹ — рак *in situ*: интраэпителиальный рак или инвазия собственной пластинки слизистой оболочки;

T1 — опухоль вырастает в подслизистую основу;

T2 — опухоль вырастает в мышечную оболочку;

T3 — опухоль вырастает в субсерозную оболочку или перитонизированную периректальную клетчатку;

T4 — опухоль непосредственно вырастает в другие органы или структуры и/или перфорирует висцеральную брюшину;

T4a — опухоль перфорирует висцеральную брюшину;

T4b — опухоль непосредственно вырастает в другие органы или структуры^{2,3}.

Примечания:

¹ Tis включает раковые клетки, находящиеся в пределах базальной мембраны желез (внутриэпителиальная) или собственной пластинки слизистой оболочки (внутрислизистая) без распространения через мышечную пластинку слизистой оболочки в подслизистую основу.

² Прямая инвазия при T4b включает инвазию других органов и сегментов ободочной и прямой кишок через серозную оболочку, что подтверждается микроскопическим исследованием, или для опухолей, распо-

лагающихся ретроперитонеально или субперитонеально, прямую инвазию других органов или структур через распространение за пределы мышечной оболочки (в предстательную железу, семенные пузырьки, шейку матки или влагалище).

³ Опухоль, которая макроскопически сращена с другими органами или структурами, классифицируется как cT4b. Однако, если микроскопически злокачественный рост в месте сращения не определяется, опухоль должна классифицироваться как pT1–4a в зависимости от анатомической глубины инвазии стенки.

10.2.2. N — регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфатическими узлами являются периколические, а также лимфатические узлы, располагающиеся вдоль нижней мезентериальной, сигмовидных и верхних прямокишечных сосудов.

Nx — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;

N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 — метастазы в 1–3 регионарных лимфоузлах;

N1a — метастаз в 1 регионарном лимфоузле;

N1b — метастаз в 2–3 регионарных лимфоузлах;

N1c — опухолевые депозиты ⁴ в субсерозной оболочке или неперитонизированной перианальной кетчатке без метастазов в регионарных лимфоузлах;

N2 — метастазы в 4 или более регионарных лимфоузлах;

N2a — метастазы в 4–6 регионарных лимфоузлах;

N2b — метастазы в 7 или более регионарных лимфоузлах.

Примечание:

⁴ Перитуморозные опухолевые сателлиты в периколоректальной клетчатке вокруг первичной опухоли без гистологических признаков остаточного лимфоузла могут представлять собой либо прерывистое распространение опухоли, либо венозную инвазию с внесосудистым распространением (V1/2), либо полностью замещенный лимфоузел (N1/2). Замещенные лимфатические узлы (имеют ровный контур) должны учитываться отдельно как позитивные лимфоузлы в категории N, в то время как прерывистое распространение или венозная инвазия должны классифицироваться как опухолевые депозиты и учитываться в орган-специфической категории опухолевых депозитов (TD).

10.2.3. M — отдаленные метастазы:

M0 — отдаленные метастазы не определяются;

M1 — имеются отдаленные метастазы;

M1a — метастаз в пределах одного органа (печень, легкие, яичники, нерегионарные лимфоузлы) без метастатического поражения брюшины;

M1b — метастазы в более чем одном органе;

M1c — метастазы по брюшине с или без метастатического поражения других органов.

10.2.4. Патологическая классификация pTNM.

Категории pT и pN соответствуют категориям T и N.

pN0 — гистологическое заключение о состоянии регионарных лимфоузлов должно быть основано на исследовании 12 или более лимфатических узлов. Если в исследованных лимфатических узлах нет метастазов, но их количество менее 12 — случай классифицируется как pN0.

10.2.5. Группировка по стадиям (таблица 2).

Таблица 2. Группировка по стадиям

Стадия	T	N	M
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	N1, T2	N0	M0
Стадия II	T3, T4	N0	M0
Стадия IIA	T3	N0	M0
Стадия IIB	T4a	N0	M0
Стадия IIC	T4b	N0	M0
Стадия III	Любая T	N1, N2	M0
Стадия IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Стадия IIIB	T1, T2	N2b	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T3, T4a	N1	M0
Стадия IIIC	T3, T4a	N2b	M0
	T4a	N2a	M0
	T4b	N1, N2	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1
Стадия IVA	Любая T	Любая N	M1a
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M1b
Стадия IVC	Любая T	Любая N	M1c

10.2.6. Резюме

Предикторы T, N, M	Локализация
T1	Подслизистая основа
T2	Мышечная оболочка
T3	Субсероза, периколоректальные ткани
T4a	Висцеральная брюшина
T4b	Другие органы и структуры
N1a	1 регионарный
N1b	2–3 регионарных
N1c	Депозиты без вовлечения регионарных узлов
N2a	4–6 регионарных узлов
N2b	7 или более регионарных

Предикторы Т, N, М	Локализация
M1a	1 орган
M1b	Более одного органа
M1c	Метастазы по брюшине с или без метастатического поражения других органов

10.2.7. Прогностические факторы для выживаемости при раке ректосигмоидного соединения толстой кишки (таблица 3).

Таблица 3. Прогностические факторы выживаемости

Прогностические факторы	Связанные с опухолью	Связанные с пациентом	Прочие
Важнейшие	Т категория N категория М категория Инвазия опухолью мезоректальной фасции (CRM)	Возраст	Скрининговые программы
Дополнительные	Лимфоваскулярная, периневральная инвазия, дифференцировка опухоли, перфорация опухоли, KRAS, MSI, BRAF	Расовая принадлежность	Социально-экономический статус и опыт Центра
Новые и перспективные	Молекулярный профиль		

10.3. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

10.3.1. Анамнез и физикальный осмотр.

10.3.2. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;
анализ крови на сифилис (реакция микропреципитации);
общий анализ крови;
общий анализ мочи;
биохимическое исследование крови: общий белок, мочеви́на, креатинин, билирубин, глюкоза, электролиты — К, Na, Cl; по показаниям: АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ;
опухолевые маркеры (РЭА);
коагулограмма (АЧТВ, протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген, МНО; по показаниям: Д-димеры) — на этапе предоперационной подготовки.

10.3.3. Инструментальные исследования:

ЭКГ;

пальцевое исследование прямой кишки;
тотальная колоноскопия до операции с биопсией или после операции в течение 1–3 месяца (при стенозирующей опухоли);
ирригоскопия (по показаниям);
гастродуоденоскопия;
компьютерная томография органов грудной клетки, при невозможности — рентгенография органов грудной клетки;
компьютерная томография органов брюшной полости и таза (с контрастным усилением по показаниям);
магнитно-резонансная томография органов брюшной полости, забрюшинного пространства и органов малого таза (с контрастным усилением либо без него) — по показаниям;
другие исследования и консультации специалистов — по показаниям;
ПЭТ/КТ выполняется по показаниям для уточнения распространенности опухолевого процесса, оценки динамики на фоне проводимого специального лечения.
Для оценки функциональной переносимости специального лечения показано выполнение дополнительных обследований по показаниям (ЭхоКГ, холтеровское мониторирование сердечной деятельности, исследование ФВД, УЗИ сосудов шеи и нижних конечностей).

10.4. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

В случае необходимости тактика специального лечения определяется мультидисциплинарным консилиумом в составе врача-онколога-хирурга, врача-онколога (химиотерапевта), врача лучевой диагностики. По показаниям в состав консилиума включаются другие специалисты.

10.4.1. Основным методом лечения рака ректосигмоидного соединения толстой кишки является хирургический. Операция может быть выполнена как лапаротомным, так и лапароскопическим доступом. При технической доступности и наличии хирургической бригады соответствующей квалификации рекомендуется проводить хирургическое лечение рака ободочной кишки с использованием лапароскопического доступа.

10.4.2. Принципы радикальной операции:

10.4.2.1. Дистальный и проксимальный края отсечения кишки должны быть на достаточном расстоянии от опухоли: минимум 5 см (по клетчатке) на нефиксированном препарате. При их микроскопическом исследовании не должно определяться опухолевых клеток;

10.4.2.2. В едином блоке с опухолью должны быть удалены все регионарные лимфатические узлы.

10.4.2.3. Гистологически должны быть исследованы 12 и более регионарных лимфатических узлов.

10.4.2.4. 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 лимфатических узлов);
 наличие поражения проксимального края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован);
 наличие поражения дистального края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован);
 наличие поражения циркулярного края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован);
 расстояние от опухоли до мезоректальной фасции;
 наличие лимфоваскулярной, периневральной инвазии (отрицательный результат также должен быть констатирован);
 гистологическая градация инвазивного фронта опухоли (tumor-budding) по 3-ступенчатой схеме.

Метод определения количества опухолевых почек «hotspot» включает в себя следующие этапы:

- 1) выбор микропрепарата с наибольшей глубиной инвазии;
- 2) подсчет опухолевых почек в области максимальной концентрации опухолевых почек (hotspot) при об. ×20;
- 3) нормализация опухолевых почек по формуле с учетом коэффициента пересчета из **таблицы 4** по формуле.

Формула подсчета опухолевых почек:

$$Bd = N/F,$$

где Bd — budding, опухолевые почки на площадь 0,785 мм²;

N — количество почек, подсчитанное при об. ×20;

F — коэффициент пересчета (см. таблицу 4).

Полученное значение Bd стандартизовано:

$Bd1^{22}$ (Low grade) — 0–4 почки;

$Bd2$ (Intermediate) — 5–9 почек;

$Bd3$ (High grade) — 10 почек и более.

Поражение апикального лимфатического узла (отрицательный результат также должен быть констатирован);

глубина инвазии в подслизистый слой (для препаратов после местного иссечения раннего рака прямой кишки);

для удаленных малигнизированных полипов — наличие инвазии опухоли в ножку полипа.

10.4.2.5. Проведение исследования на микросателлитную нестабильность (MSI) у заболевших лиц до 50 лет, а также при планировании адъювантной химиотерапии у пациентов со II стадией опухолевого процесса.

Таблица 4. Нормализация количества опухолевых почек для разных типов микроскопов

Увеличение объектива, ×20		
Поле зрения окуляра, мм	Площадь образца, мм ²	Коэффициент пересчета (F)
18	0,636	0,810
19	0,709	0,903
20	0,785	1,000
21	0,866	1,103
22	0,950	1,210
23	1,039	1,323
24	1,131	1,440
25	1,227	1,563
26	1,327	1,690

10.4.3. Резекция ректосигмоидного соединения по Гартману является вынужденным хирургическим вмешательством, связанным с осложнением опухолевого процесса (кишечная непроходимость, перфорация опухоли) и/или декомпенсированным по сопутствующим заболеваниям состоянием пациента.

10.4.4. При распространении опухоли ободочной кишки на прилежащие органы и ткани, показано выполнение комбинированных операций с удалением препарата в едином блоке. При наличии отдаленных синхронных метастазов (в печени, легких, яичниках и т. д.) показано одномоментное или поэтапное их удаление.

При распространении опухоли ректосигмоидного соединения толстой кишки на прилежащие органы и ткани, показано выполнение комбинированных операций с удалением препарата в едином блоке, а при наличии отдаленных синхронных метастазов (в печени, легких, яичниках и т. д.) — одномоментное или поэтапное их удаление.

У пациентов с cT4 или cN+ при отсутствии высокого уровня MSI возможно проведение на первом этапе 6–8 недель неоадьювантной ХТ на основе окаиплатина и фторипиримидинов, что позволяет повысить частоту R0 резекций и уменьшить частоту послеоперационных осложнений. Целесообразность данного варианта лечения определяется на мультидисциплинарном консилиуме.

10.4.5. Критерием радикально выполненной операции является гистологическое заключение об отсутствии злокачественного роста: в дистальном и проксимальном краях отсечения кишки; по окружности резецированного сегмента кишки (циркулярный край отсечения); удаление опухоли в едином блоке с окружающими органами и тканями в случае местнораспространенной опухоли.

10.4.6. При нерезектабельных опухолях ректосигмоидного соединения и/или множественных нерезектабельных метастазах в отдаленных органах при осложненном течении показано формирование колостомы.

10.4.7. В случае, когда операция выполняется в срочном или экстренном порядке по поводу кишечной непроходимости и в дальнейшем планируется ради-

кальное хирургическое лечение, предпочтительнее формировать петлевую транsverзостому а не сигмостому и не илеостому (в связи с предстоящим формированием сигморектального анастомоза).

10.4.8. При местном рецидиве рака ободочной кишки рекомендовано рассмотреть возможность повторного хирургического лечения, при невозможности проведения повторного хирургического лечения рекомендована системная ХТ, лучевая терапия. В сложных клинических случаях выбор лечебной тактики определяют на мультидисциплинарном консилиуме.

10.4.9. Тактика лечения в случае хирургического вмешательства R1–2 определяется консилиумом в составе врача-онколога-хирурга, врача-радиационного онколога, врача-онколога.

Лучевую терапию проводят на остаточную опухоль или зону врастания, границы которой должны быть помечены скрепками интраоперационно. Суммарная очаговая доза 45–50 Гр за 25–28 фракций. Доза на тонкую кишку не должна превышать 50 Гр. Лучевую терапию начинают через 2–3 недели после операции.

Лучевое лечение проводится в условиях 3D планирования, с использованием методик 3D-конформной лучевой терапии, IMRT, VMAT. Стереотаксическая лучевая терапия тела (SBRT) может использоваться при лечении единичных метастазов. Использование современных методик облучения требует применения методики IGRT — image-guided radiotherapy, которая позволяет достигать 1–2 мм точности воспроизведения условий облучения.

10.4.10. Адъювантная химиотерапия показана пациентам с III стадией заболевания (N1–2).

При II стадии заболевания компенсированным пациентам с неблагоприятными гистологическими факторами прогноза: уровень инвазии T4 (прорастание серозы), аденокарцинома high-grade, опухолевая инвазия кровеносных и лимфатических сосудов, перинеуральных пространств, перфорация опухоли, целесообразно назначение адъювантной химиотерапии. При выявлении микросателлитной нестабильности (MSI) назначение монотерапии фторпиримидинами нецелесообразно.

При pT3N0M0 рака ректосигмоидного соединения толстой кишки с единственным фактором негативного прогноза при неизвестном уровне MSI или микросателлитной стабильности (MSS) рекомендуется проведение адъювантной ХТ фторпиримидинами в монорежиме в течение 6 месяцев или по схемеXELOX в течение 3 месяцев. При микросателлитной нестабильности высокого уровня (MSI–H) в случае pT3N0M0 рекомендуется наблюдение. При отсутствии MSI–H в сочетании с двумя и более неблагоприятными факторами прогноза рекомендуется адъювантная ХТ по схемеXELOX в течение 3 месяцев или по схемеFOLFOX в течение 6 месяцев.

При pT4N0M0 и pT1–3N1M0 вне зависимости от уровня MSI рекомендуется проведение адъювантной ХТ по схемеXELOX в течение 3 месяцев или по схемеFOLFOX в течение 6 месяцев.

При T4N1 или pT1–4N2 рекомендуется проведение 6 месяцев адъювантной ХТ по схемеXELOX/FOLFOX.

10.5. СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ РЕКТОСИГМОИДНОГО СОЕДИНЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ.

10.5.1. 0 стадия.

Хирургическое лечение.

Рекомендуется рассмотреть возможность органосохраняющих и функционально-щадящих способов лечения (эндоскопическая резекция слизистой с диссекцией в подслизистом слое).

Решение о возможности эндоскопического удаления опухоли (эндоскопическая резекция слизистой, эндоскопическая диссекция в подслизистом слое) принимается врачом-эндоскопистом при выполнении следующих условий:

1. Эндоскопически определимы границы образования;
2. Нет визуальных признаков глубокой инвазии в подслизистый слой;
3. Степень дифференцировки опухоли low-grade G1 или G2 (по данным морфологического исследования, если таковое выполнялось);
4. Существует техническая возможность удаления образования.

Выбор между эндоскопическим и хирургическим методами лечения должен быть индивидуальным, с учетом технических возможностей, сопутствующей патологии и желания пациента.

Оценка радикальности эндоскопического лечения проводится после морфологического исследования удаленного образования. Эндоскопическое удаление является радикальным, если:

1. Степень злокачественности опухоли G1 или G2.
2. Отсутствует лимфоваскулярная инвазия.
3. Достигнута R0-резекция*.
4. Распространяется не глубже 1/3 от толщи (sm1) подслизистого слоя, либо в случае невозможности визуализировать всю подслизистую основу глубина инвазии в подслизистый слой не превышает 1 мм от мышечной пластинки слизистой оболочки (на фиксированном препарате). Для образований на ножке: отсутствует инвазия в стенку кишки (1–3-й уровень по классификации Haggitt — рисунок 1).

Примечание:

* При наличии позитивных горизонтальных краев в большинстве случаев возможно эндоскопическое удаление остаточного образования. В случае позитивных вертикальных краев показано хирургическое лечение.

При морфологическом исследовании эндоскопически удаленных образований весь операционный материал целиком подвергается гистологическому исследованию, при этом при морфологической диссекции важно сохранять правильную гистотопографическую ориентацию и следить за перпендикулярностью срезов. Морфологическая диссекция полипов должна производиться строго через ножку полипа вдоль его оси.

Стадирование по Haggitt малигнизированных полипов на ножке толстой кишки:

уровень 0 — отсутствие инвазивной карциномы (внутриэпителиальный или внутрислизистый рак);

- уровень 1 — инвазивный рост ограничен верхушкой полипа;
- уровень 2 — инвазивный рост ограничен перешейком полипа;
- уровень 3 — инвазивный рост ограничен ножкой полипа;
- уровень 4 — опухолевая инвазия в основание полипа.

Для неполипозидных опухолей (на широком основании, плоских и заглубленных образований) используются классификации, основанные на глубине инвазии в подслизистый слой: sm1 (инвазивный рост ограничен верхней третью подслизистой основы), sm2 (инвазивный рост ограничен средней третью подслизистой основы), sm3 (инвазия более двух третей подслизистой основы) (рисунок 2). Применение последнего метода ограничено, т. к. при эндоскопических операциях не всегда удаляется весь подслизистый слой, а значит его истинная толщина неизвестна. В таком случае следует применять следующий критерий: низким риском локорегионарного метастазирования считается, если глубина инвазии не превышает 1 мм от мышечной пластинки слизистой оболочки, а высоким — когда инвазия распространяется глубже.

Дополнительными критериями являются опухолевое почкование (отдельные кластеры, состоящие из 5 и менее опухолевых клеток) по фронту инвазии, а также инвазия в лимфатические и венозные сосуды.

Колотомическое удаление опухоли.

Резекция ректосигмоидного соединения.

Наблюдение.

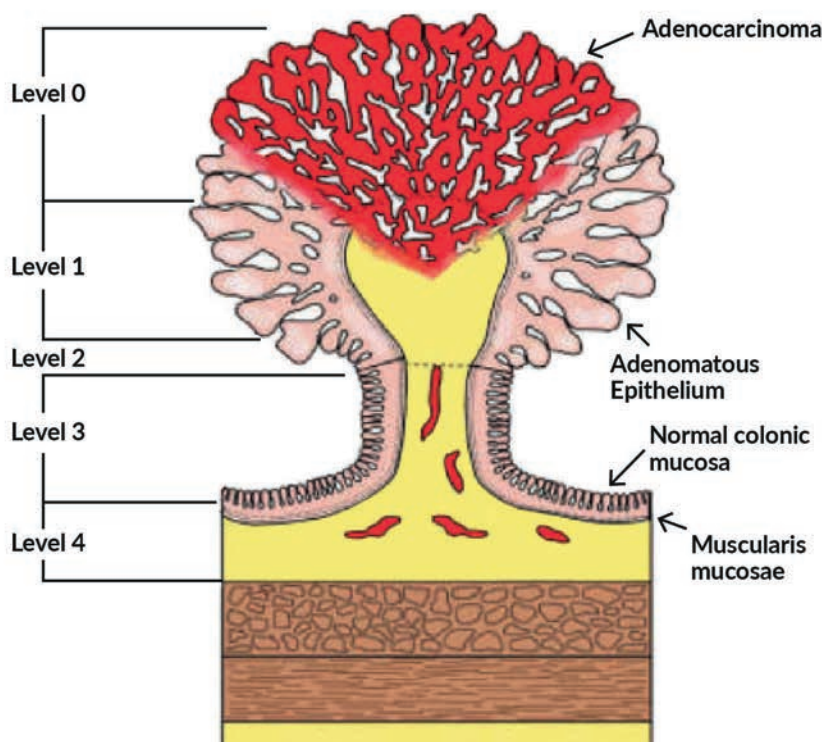


Рисунок 1 — Стадирование по Haggitt малигнизированных полипов на ножке толстой кишки

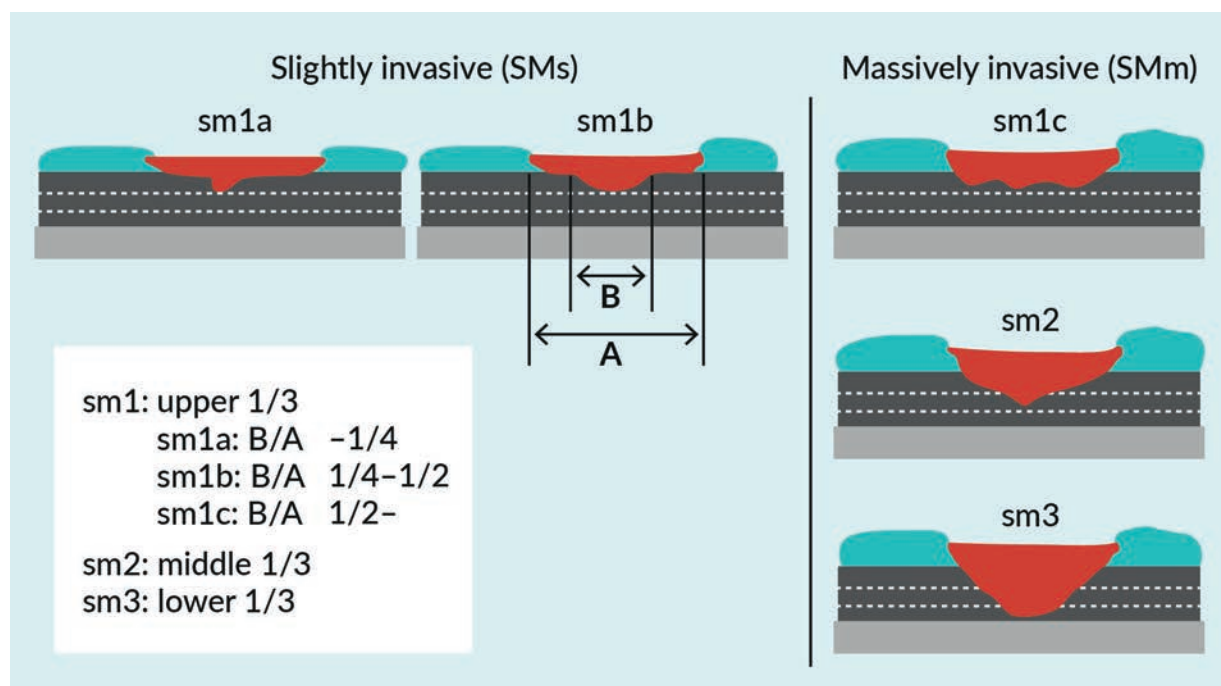


Рисунок 2 — Глубина инвазии в подслизистый слой для неполипозидных опухолей

10.5.2. I стадия.

Эндоскопическое удаление опухоли (согласно критериям в п. 10.5.1.).

Резекция ректосигмоидного соединения.

Наблюдение.

10.5.3. II стадия.

Адьювантная химиотерапия — по показаниям (см. пункт 10.4.10.).

При рТ3N0M0 рака ректосигмоидного соединения с единственным фактором негативного прогноза при неизвестном уровне MSI или микросателлитной стабильности (MSS) рекомендуется проведение адьювантной ХТ фторпиримидинами в монорежиме в течение 6 месяцев или по схеме XELOX в течение 3 месяцев. При микросателлитной нестабильности высокого уровня (MSI-H) в случае рТ3N0M0 рекомендуется наблюдение. При отсутствии MSI-H в сочетании с двумя и более неблагоприятными факторами прогноза рекомендуется адьювантная ХТ по схеме XELOX в течение 3 месяцев или по схеме FOLFOX в течение 6 месяцев.

При рТ4N0M0 рака ректосигмоидного соединения вне зависимости от уровня MSI рекомендуется проведение адьювантной ХТ по схеме XELOX в течение 3 месяцев или по схеме FOLFOX в течение 6 месяцев.

Послеоперационная химиолучевая терапия в случае хирургического лечения R1–2, мультидисциплинарным консилиумом.

Наблюдение.

10.5.4. III стадия.

Резекция ректосигмоидного соединения.

Послеоперационная химиолучевая терапия в случае хирургического лечения R1–2, мультидисциплинарным консилиумом.

Адъювантная химиотерапия.

Наблюдение.

10.5.4.1 Адъювантное лечение должно проводиться в течение 3–6 месяцев. У пациентов старше 75 лет возможно проведение адъювантного лечения назначением монокимиотерапии фторпиримидинами.

10.5.4.1.1. CapeOx:

Оксалиплатин 130 мг/м² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день, капецитабин внутрь 1700–2000 мг/м²/сутки (850–1000 мг/м² утром и вечером) в 1–14-й дни. Начало следующего курса — на 22-й день от начала предыдущего.

10.5.4.1.2. FOLFOX:

Оксалиплатин 85 мг/м² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день (одновременно с оксалиплатином через двухпросветный катетер, при отсутствии двухпросветного катетера первым вводят оксалиплатин), флуороурацил 400 мг/м² в/в струйно (сразу после инфузии кальция фолината), затем 46-часовая в/в инфузия флуороурацила 2400 мг/м² (1200 мг/м² в сутки). Интервал между курсами — 2 недели.

10.5.4.1.3. Капецитабин по 1250 мг/м² 2 раза в день внутрь в 1–14-й дни. Начало следующего курса — на 21–22-й дни от начала предыдущего.

10.5.4.1.4. Флуороурацил в дозе 400 мг/м² + кальция фолинат (лейковорин) в дозе 20 мг/м²; оба препарата вводят внутривенно в течение 5 дней. Кальция фолинат вводят в течение 15 мин и через 45 мин вводят 5-фторурацил. Интервал между курсами 4 недели.

10.5.5. IV стадия.

10.5.5.1. Резекция ректосигмоидного соединения толстой кишки целесообразна при:

осложненном течении (кровотечение, перфорация);

резектабельной опухоли и наличии резектабельных метастазов в отдаленных органах с одномоментным или поэтапным удалением метастазов.

10.5.5.2. Тактика лечения пациентов метастатическим раком ректосигмоидного соединения определяется на основании данных многосрезовой спиральной компьютерной томографии ОГК, ОБП с внутривенным болюсным контрастным усилением или магнитно-резонансной томографии с внутривенным контрастированием. При необходимости по показаниям выполняется волюмометрия печени, опухоли и остающейся части печени.

При резектабельных метастатических очагах после проведения резекции в объеме R0 или R1 рекомендуется проведение ХТ (6 месяцев лечения по схеме FOLFOX, XELOX, применение фторпиримидинов в монорежиме). Добавление моноклональных антител к ХТ не показано, так как оно может ухудшить отдаленные результаты.

При потенциально резектабельных метастатических очагах рекомендуется проведение ПХТ (FOLFOX, XELOX или FOLFIRI, XELIRI, FOLFOXIRI) с возможным анти-EGFR или анти-VGFR моноклональных антител (в зависимости от RAS-статуса), целью которой является достижение объективного эффекта и перевод нерезектабельных метастазов в резектабельные. После 4–6 циклов выполняется повторная оценка резектабельности. Оценка эффекта проводится путем выполнения много-

срезовой спиральной компьютерной томографии ОГК, ОБП с внутривенным болюсным контрастным усилением или магнитно-резонансной томографии с внутривенным контрастированием. При переходе в резектабельное состояние выполняется одновременное или последовательное удаление метастазов и первичной опухоли или методы локального воздействия (радиочастотная абляция, криодеструкция).

В случае прогрессирования или невозможности удаления метастатических очагов лечение проводят в соответствии с принципами лечения больных с нерезектабельными метастазами.

При потенциально резектабельных метастатических очагах при наличии мутации BRAF рекомендован режим ПХТ FOLFOXIRI с применением бевацизумаба или анти-EGFR антител.

В случае назначения таргетных препаратов после перехода метастазов в резектабельное состояние и выполнения R0-резекции метастатических очагов проводится ПХТ до достижения суммарной продолжительности 6 месяцев. Применение анти-EGFR антител, бевацизумаба и иринотекана в послеоперационном периоде не показано.

При резекции в объеме R1–R2 возможно продолжение терапии предоперационной комбинацией химиопрепаратов и моноклональных антител до достижения суммарной продолжительности 6 месяцев.

10.5.5.3. Критериями, позволяющими определить хирургическую тактику в отношении метастазов в печени, являются отсутствие нерезектабельных экстрапеченочных метастазов, функциональная переносимость (ECOG 0–1 и отсутствие сопутствующих заболеваний в стадии суб- и декомпенсации), возможность удаления всех метастазов с клиренсом не менее 0,1 см без опухолевого роста и достаточный функциональный объем остающейся паренхимы печени.

10.5.5.4. После хирургического лечения проводится адъювантная химиотерапия в случае циторедукции R0. Рекомендуется проведение адъювантной ХТ (6 месяцев лечения по схеме FOLFOX, XELOX, применение фторпиримидинов в монорежиме).

10.5.5.5. Режимы химиотерапии:

10.5.5.5.1. **FOLFOX:**

Оксалиплатин 85 мг/м² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день (одновременно с оксалиплатином через двухпросветный катетер, при отсутствии двухпросветного катетера первым вводят оксалиплатин), флуороурацил 400 мг/м² в/в струйно (сразу после инфузии кальция фолината) затем 46-часовая инфузия флуороурацила 2400 мг/м² (1200 мг/м² в сутки) в/в. Интервал между курсами — 2 недели.

10.5.5.5.2. **CapeOx:**

Оксалиплатин 130 мг/м² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день, капецитабин 1700–2000 мг/м²/сутки (850–1000 мг/м² утром и вечером) в 1–14-й дни. Начало следующего курса — на 22-й день от начала предыдущего.

10.5.5.5.3. **CAPIRI:**

Иринотекан 180–200 мг/м² 90-минутная инфузия в 1-й день, капецитабин 1600–1800 мг/м² в сутки 1–14 дни. Начало очередного цикла — на 22-й день.

10.5.5.5.4. FOLFIRI:

Иринотекан 180 мг/м² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день (одновременно с иринотеканом через двухпросветный катетер, при отсутствии двухпросветного катетера первым вводят кальция фолинат), флуороурацил 400 мг/м² в/в струйно (сразу после окончания инфузия иринотекана). Затем 46-часовая инфузия флуороурацила 2400 мг/м² (1200 мг/м² в сутки) в/в. Курсы — каждые 2 недели (начало очередного курса на 15-й день).

10.5.5.5.5. FOLFOXIRI:

Иринотекан 165 мг/м² в/в 90-минутная инфузия в 1-й день, оксалиплатин 85 мг/м² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат 200 мг/м² в/в в течение 2 ч с последующей 46-часовой инфузией фторурацила 3200 мг/м². Начало очередного цикла на 15-й день.

10.5.5.5.6. Капецитабин по 850–1250 мг/м² внутрь 2 раза в сутки в течение 14 дней, интервал между курсами 1 неделя.

10.5.5.5.7. Тегафур по 800 мг внутрь 2 раза в сутки ежедневно в 1–21-й дни, интервал между курсами 2 недели.

10.5.5.5.8. При проведении первой линии химиотерапии (предпочтение следует отдавать оксалиплатин-содержащим режимам) в лечении метастатического рака целесообразно включение ингибитора рецепторов васкулярно-эндотелиального фактора роста (VEGF) бевацизумаба. При прогрессировании опухолевого процесса на фоне проводимого лечения осуществляется переход на другие схемы (иринотекан-содержащие) с возможным добавлением эпидермального фактора роста (EGFR) при отсутствии мутаций генов семейства RAS.

В случаях химиорезистентной опухоли (прогрессирование заболевания после проведения химиотерапии с включением иринотекана, оксалиплатина, фторпиримидинов и моноклональных антител) или у пациентов, которым не показана химиотерапия фторпиримидиновыми лекарственными средствами, терапия, направленная против сосудистого эндотелиального (VEGF) и эпидермального факторов роста (EGFR) при диком типе KRAS, применение мультикиназного ингибитора регорафениба увеличивает продолжительность жизни. Назначается регорафениб решением мультидисциплинарного консилиума. Рекомендуются доза препарата составляет 160 мг (по 4 таблетки) внутрь один раз в день в течение 3 недель терапии с последующим перерывом в приеме таблеток в течение одной недели. Цикл терапии составляет 4 недели.

При прогрессировании заболевания у пациентов, получивших как минимум 2 линии предшествующей химиотерапии на основе иринотекана, оксалиплатина, фторпиримидинов, а также препаратов, направленных против сосудистого эндотелиального (VEGF) и/или эпидермального факторов роста (EGFR) при диком типе RAS (либо в случаях, когда терапия вышеупомянутыми лекарственными средствами не показана), при ECOG 0–1, у которых с момента выявления первого метастаза прошло 18 месяцев и более, при метастатическом поражении не более 2 анатомических областей и без метастазов в печени возможно назначение трифлуридина/типирацила по решению мультидисциплинарного консилиума. Рекомендуются

доза препарата (по трифлуридину) составляет 35 мг/м² площади поверхности тела (ППТ) на прием перорально 2 раза в сутки с 1 по 5 день и с 8 по 12 день каждого 28-дневного цикла, причем разовая доза не должна превышать 80 мг.

При лечении метастатического колоректального рака допускается применение лекарственных средств, не входящих в настоящий клинический протокол, при наличии международных клинических рекомендаций по их применению, в случае их приобретения за счет собственных средств пациента, средств юридических лиц и иных источников, не запрещенных законодательством, при получении предварительного добровольного информированного согласия пациента (его законного представителя) и при наличии решения врачебного консилиума.

10.5.5.8. Симптоматическое лечение.

10.6. НАБЛЮДЕНИЕ, СРОКИ И ОБЪЕМ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Медицинское наблюдение за излеченными пациентами осуществляется 2 года врачом-онкологом онкологического диспансера, с 3 года — врачом-районным-онкологом согласно территориальной принадлежности.

10.6.1. Режим наблюдения:

первый — второй годы — 1 раз в 6 месяцев;

третий — пятый — 1 раз в год.

10.6.2. Объем обследования:

клиническое;

лабораторное (по показаниям);

раково-эмбриональный антиген (первый — второй годы: 1 раз в 6 месяцев, третий — пятый: 1 раз в 6 месяцев) при наличии исходных данных;

колоноскопия через 1 и 3 года после резекции первичной опухоли, далее каждые 5 лет с целью выявления метакронной опухоли ободочной кишки. В случае стенозирующей опухоли — повторно колоноскопия не позднее 3-х месяцев после операции для осмотра проксимальных отделов ободочной кишки; ирригоскопия (при невозможности выполнения колоноскопии);

компьютерная томография органов грудной клетки (при невозможности — рентгенография легких) 1 раз в год;

компьютерная томография органов брюшной полости и таза (при невозможности ультразвуковое исследование брюшной полости, забрюшинного пространства, таза) — первый — второй годы — 1 раз в 6 месяцев, в последующие годы (третий — пятый) — 1 раз в год;

У пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания (стадия IIIB, C, после R0-резекций печени или легких по поводу метастазов) возможно более частое выполнение КТ ОБП (по показаниям с контрастированием) и грудной клетки — каждые 3 месяца в первые 2 года, особенно в случае исходно нормального уровня РЭА.

Другие методы исследования и консультации специалистов — по показаниям.