

## ГЛАВА 11 РАК ПРЯМОЙ КИШКИ (C20)

Рак прямой кишки (РПК) — злокачественная опухоль, дистальный край которой располагается ниже 12 см от кожно-анальной линии при жесткой ректоскопии (исключая опухоли анального канала). Прямую кишку условно можно разделить на 3 отдела: нижеампулярный отдел, соответствующий уровню 3–6 см (где 0 — уровень кожно-анальной линии), среднеампулярный отдел — 6–9 см и вышеампулярный отдел — 9–12 см (рисунок 1).

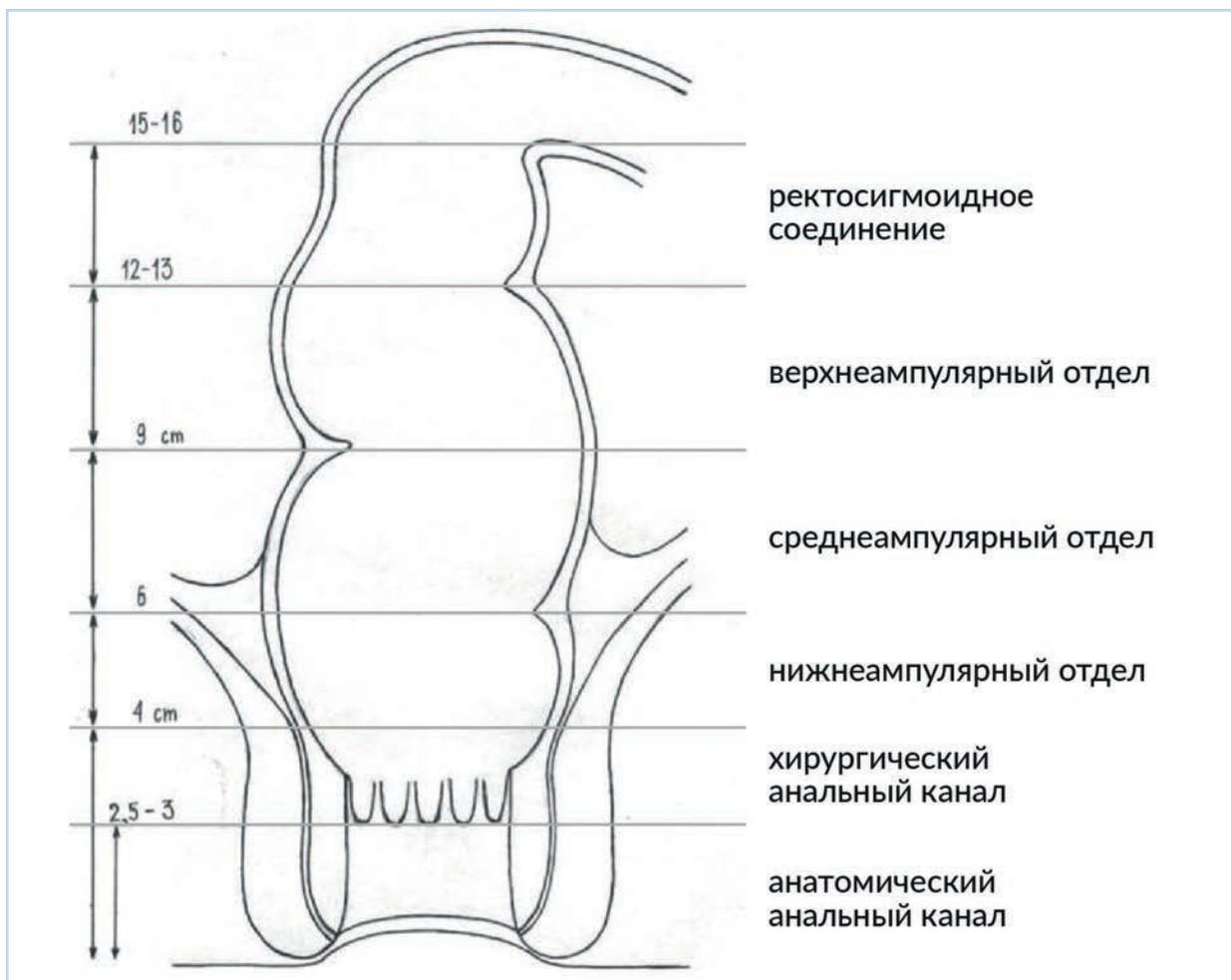


Рисунок 1 — Отделы прямой кишки

### 11.1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Гистологическая классификация рака прямой кишки (РПК) проводится в соответствии с международной классификацией опухолей от 2019 г. (таблица 1).

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

Гистологическая форма новообразования	Код ICD-O
<b>I. Доброкачественные эпителиальные опухоли</b>	
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 Продвинутая аденома	8263/2
<b>II. Интраэпителиальная неоплазия (дисплазия), связанная с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника</b>	
Железистая интраэпителиальная неоплазия низкой степени	8148/0
Железистая интраэпителиальная неоплазия высокой степени	8148/2
<b>III. Злокачественные эпителиальные опухоли</b>	
Аденокарцинома БДУ <sup>1</sup>	8140/3
Зубчатая аденокарцинома <sup>2</sup>	8213/3
Аденоматозная аденокарцинома <sup>3</sup>	8262/3
Микропапиллярная аденокарцинома	8265/3
Муцинозная (слизистая) аденокарцинома <sup>4</sup>	8480/3
Некогезивная карцинома <sup>5</sup>	8490/3
Перстневидноклеточный рак <sup>6</sup>	8490/3
Медуллярный рак <sup>7</sup>	8510/3
Железисто-плоскоклеточный рак	8560/3
Недифференцированная карцинома БДУ <sup>8</sup>	8220/3
Рак с саркоматоидным компонентом <sup>9</sup>	8033/3
<b>IV. Нейроэндокринные опухоли</b>	
Нейроэндокринная опухоль БДУ	8240/3
Нейроэндокринная опухоль G1	8240/3
Нейроэндокринная опухоль G2	8249/3
Нейроэндокринная опухоль G3	8249/3

## Окончание таблицы 1

Гистологическая форма новообразования	Код ICD-O
Нейроэндокринный рак БДУ <sup>10</sup>	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
Энтерохромоафинноклеточный карциноид	8241/3
Серотонин-продуцирующий карциноид	8241/3
Смешанное нейроэндокринно-ненейроэндокринное новообразование <sup>11</sup>	8154/3

**Примечания:**

<sup>1</sup> 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).

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

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

<sup>4</sup> 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).

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

<sup>6</sup> 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).

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

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

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

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

<sup>11</sup> 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);
- осуществляется на основании подсчета доли железистых структур в инвазивной опухоли (игнорируются мелкие кластеры и отдельные клетки в области инвазивного фронта);
- в случае неоднородного строения опухоли оценка проводится по наименее дифференцированному компоненту (игнорируются мелкие кластеры и отдельные клетки в области инвазивного фронта);
- в целях преемственности рекомендуется временно указывать оба показателя, например, аденокарцинома низкой степени злокачественности (G2).

Более 90% опухолей прямой 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 % экстрацеллюлярной 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 периневральная 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.

## 11.2. 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)

### 11.2.1. T — первичная опухоль:

Tx — первичная опухоль недоступна оценке;

T0 — нет признаков первичной опухоли;

Tis<sup>1</sup> — рак *in situ*: интраэпителиальный рак или инвазия собственной пластинки слизистой оболочки;

T1 — опухоль врастает в подслизистую основу;

T2 — опухоль врастает в мышечную оболочку;

T3 — опухоль врастает в субсерозную оболочку или перитонизированную параректальную клетчатку;

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

T4a — опухоль перфорирует висцеральную брюшину;

T4b — опухоль врастает в другие органы или структуры<sup>2,3</sup>.

#### Примечания:

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Прямая инвазия при T4b включает инвазию других органов и сегментов ободочной и прямой кишок через серозную оболочку, что подтверждается микроскопическим исследованием, или для опухолей, располагающихся ретроперитонеально или субперитонеально, прямую инвазию других органов или структур через распространение за пределы мышечной оболочки (в предстательную железу, семенные пузырьки, шейку матки или влагалище).

<sup>3</sup> Опухоль, которая макроскопически сращена с другими органам или структурам, 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.

#### 11.2.2. N – регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфатическими узлами являются перианальные, а также лимфатические узлы, располагающиеся вдоль нижней мезентериальной, прямокишечных и внутренних подвздошных артерий, латеральные сакральные лимфоузлы, пресакральные, лимфоузлы Герота.

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<sup>4</sup> в субсерозной оболочке или перитонизированной 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:

<sup>4</sup> 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).

#### 11.2.3. 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.

#### 11.2.4. 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.

#### 11.2.5. 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

### 11.2.6. Резюме

Предикторы T, N, M	Локализация
T1	Подслизистая основа
T2	Мышечная оболочка
T3	Субсероза, периколоректальная клетчатка
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, M	Локализация
M1a	1 орган
M1b	Более одного органа
M1c	Метастазы по брюшине с или без метастатического поражения других органов

## 11.3. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

### 11.3.1. 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;  
опухольный маркер — РЭА;  
коагулограмма (АЧТВ, протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген, МНО; по показаниям: Д-димеры) — на этапе предоперационной подготовки.

### 11.3.2. Инструментальные исследования:

ЭКГ;  
пальцевое исследование прямой кишки;  
тотальная колоноскопия до операции с биопсией или после операции в течение 1–3 месяцев (при стенозирующей опухоли);  
ирригоскопия (по показаниям);  
гастродуоденоскопия;  
компьютерная томография органов грудной клетки;  
компьютерная томография органов брюшной полости, при невозможности — ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства;  
трансректальное ультразвуковое исследование для оценки глубины инвазии опухолью стенки кишки, удаленность опухоли от внутреннего сфинктера;  
МРТ органов малого таза по следующему протоколу:

#### Локализация и форма опухоли:

- Форма циркулярная / полиповидная / блюдцеобразная (по какой стенке);
- Структура солидная / муцинозная;
- Расстояние от дистального края опухоли до зубчатой линии \_\_\_\_ мм;
- Расстояние от дистального края опухоли до верхнего края лобково-прямокишечной мышцы \_\_\_\_ мм;
- Дистальный край опухоли располагается над / на уровне / под перитонеальной складкой;
- Вертикальная протяженность опухоли \_\_\_\_ мм.

**Местная распространенность:**

- Т-стадия: T1 / T2 / T3a / T3b / T3c / T3d / T4a / T4b (указать инвазию брюшины, мышц тазового дна, тазовых органов);
- Глубина экстрамуральной инвазии: \_\_\_\_ мм (не указывать для T1/2 раков);
- Наименьшее расстояние от края опухоли до МРФ или леватора: \_\_\_\_ мм (не указывать для T1/2 раков);
- Потенциальный циркулярный край резекции (CRM) не вовлечен / вовлечен;
- Лимфовенозная инвазия: да / возможно / не выявлено.

**Дополнительно для нижеампулярного рака:**

- Дистальный край опухоли расположен выше / на уровне / ниже верхнего края *m. puborectalis*;
- Если на уровне или ниже, наибольшая латеральная распространенность части опухоли, расположенная ниже верхнего края *m. puborectalis*:
  - Вероятно, ограничена подслизистой, без вовлечения внутреннего сфинктера;
  - Ограничена внутренним сфинктером без вовлечения межсфинктерного пространства и наружного сфинктера;
  - Инвазия в межсфинктерное пространство;
  - Признаки вовлечения наружного сфинктера;
  - Распространяется за пределы наружного сфинктера, без инвазии в смежные органы;
  - Распространяется за пределы наружного сфинктера, вероятно инвазия в смежные органы (уточнить);
  - Распространяется за пределы наружного сфинктера с инвазией в смежные органы (уточнить).

**Лимфоузлы:**

- Мезоректальные л/у с измененной структурой: n= / не выявлено;
- Локализация узлов/отсевов, наиболее близких к МРФ (уровень, часы условного циферблата);
- Экстрамезоректальные (латеральные тазовые) л/у.

**Заключение:**

МР-картина опухоли \_\_\_\_ ампулярного отдела прямой кишки.

МР-стадия T\_N\_, EMVI +/-, CRM +/-.

ПЭТ/КТ выполняется по показаниям для уточнения распространенности опухолевого процесса и оценки динамики на фоне проводимого специального лечения;

компьютерная томография органов грудной клетки, органов брюшной полости и МРТ таза обязательна при рецидивах и отдаленных метастазах;

другие исследования и консультации специалистов — по показаниям.

## 11.4. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

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

Основным методом в лечении рака прямой кишки является хирургический.

### 11.4.1. Принципы радикальной операции:

11.4.1.1. Дистальный край отсечения собственно стенки кишки должен быть не менее 2 см на нефиксированном препарате при локализации опухоли в верхне- и среднеампулярных отделах; при локализации опухоли в нижнеампулярном отделе и выполнении сфинктеросохраняющей операции допустима резекция с краем отсечения не менее 1 см (см. рисунок 1, Глава 11).

11.4.1.2. При локализации нижнего полюса опухоли в нижне- и среднеампулярном отделах прямой кишки выполняется тотальная (полная) мезоректумэктомия; при локализации в верхнеампулярном отделе — частичная мезоректумэктомия с удалением параректальной клетчатки в пределах висцеральной фасции прямой кишки на 5 см ниже нижнего края опухоли.

11.4.1.3. Гистологически должны быть исследованы не менее 12 регионарных лимфатических узлов.

Важным прогностическим фактором является инвазия опухолью мезоректальной фасции (циркулярная граница резекции/CRM), которая считается пораженной (CRM+) при локализации опухоли на расстоянии  $\leq 1$  мм от нее. В связи с этим, 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 циркулярного края резекции;
- целостность мезоректальной фасции (при наличии дефектов указать глубину и отношение к опухоли);
- наличие лимфоваскулярной, периневральной инвазии (отрицательный результат также должен быть констатирован);

степень регрессии опухоли (при наличии предшествующего комбинированного лечения), оцененной по 4 стадиям модифицированной классификации Ryan et al.;

Grade 0 (полный ответ). Нет видимых опухолевых клеток;

Grade 1 (умеренный ответ). Единичные клетки или мелкие группы опухолевых клеток;

Grade 2 (минимальный ответ). Остаточная опухоль, окруженная фиброзом;

Grade 3 (плохой ответ). Практически нет видимого эффекта, распространенная остаточная опухоль;

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.

При планировании адъювантной химиотерапии у пациентов со II стадией опухолевого процесса (с неблагоприятными факторами прогноза) рекомендуется проведение исследования на микросателлитную нестабильность (MSI).

Основной принцип хирургического лечения РПК — полная или частичная мезоректумэктомия, в зависимости от локализации нижнего полюса опухоли, с обязательным гистологическим контролем циркулярного края отсечения. При инвазии опухолью, по данным предоперационного МРТ, мезоректальной фасции, показано выполнение экстрафасциальной диссекции с целью достижения негативного циркулярного края отсечения. Операции могут быть выполнены как открытым так и лапароскопическим доступом.

В зависимости от локализации опухоли выполняются операции:

чрезбрюшная резекция прямой кишки;

брюшно-анальная резекция прямой кишки с формированием колоанального анастомоза;

интерсфинктерная резекция прямой кишки (при отсутствии инвазии опухоли в соседние органы и структуры таза, леваторы таза и наружный сфинктер, а также с возможностью достижения дистального края отсечения не менее 1 см на нефиксированном препарате). В случае формирования наданального (низкого) анастомоза после проведения неоадъювантной терапии, возможно формирование превентивной стомы с целью снижения риска несостоятельности межкишечного анастомоза;

брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки показана в случае инвазии опухоли в леваторы таза и наружный сфинктер, а также в связи с невозможностью достижения дистального края отсечения 1 см и более на нефиксированном препарате. Показанием к этому вмешательству может служить также полная анальная инконтиненция при низколокализованном раке.

Резекция прямой кишки по Гартману является вынужденным хирургическим вмешательством, связанным с осложнением опухолевого процесса (кишечная непроходимость, перфорация опухоли) и декомпенсированным по сопутствующим заболеваниям состоянием пациента.

Если операция выполняется в срочном или экстренном порядке по поводу кишечной непроходимости и в дальнейшем планируется радикальное хирургическое лечение, предпочтительнее формировать петлевую трансверзостому, а не сигмостому (в связи с предстоящим формированием сигморектального анастомоза).

При распространении опухоли прямой 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.

**11.4.2. Лучевая терапия** как компонент комбинированного лечения пациентов с раком прямой кишки показана, если опухоль распространяется за пределы мышечной оболочки кишечной стенки и/или при имеющихся метастазах в регионарных лимфатических узлах.

Рекомендуется проводить предоперационную лучевую или химиолучевую терапию всем пациентам со следующими стадиями РПК: рак нижне- и среднеампулярного отделов прямой кишки — сТлюбое N1–2M0, рак нижнеампулярного отдела прямой кишки — сТ2–4N0M0, рак средне- и верхнеампулярного отдела прямой кишки — сТ3–4bN0–2M0.

Лучевое лечение проводится в условиях 3D-планирования, с использованием методик 3D-конформной лучевой терапии, IMRT, VMAT, SBRT. Использование современных методик облучения требует применения методики IGRT — image-guided radiotherapy, которая позволяет достигать 1–2 мм точности воспроизведения условий облучения.

Стереотаксическая лучевая терапия может использоваться при лечении единичных метастазов.

В объем облучения должны входить первичная опухоль, параректальные, пресакральные и внутренние подвздошные лимфатические узлы (при стадии T4 также и наружные подвздошные лимфоузлы).

Границы поля облучения таза (заднепереднее поле): верхняя — L5–S1; нижняя — на 3 см ниже исходного положения опухоли или нижнего запирающего отверстия, в зависимости от того, что расположено ниже; боковая — на 1,5 см снаружи от верхней апертуры таза.

Границы поля облучения таза (боковые поля): задняя — позади крестца; передняя — позади лобового симфиза при стадии T3 или спереди от симфиза при стадии T4.

Следует избегать облучения кожи спины, за исключением состояния после брюшно-промежностной резекции, при которой рубец в области промежности следует включить в объем облучения.

Буст — облучение ложа опухоли: верхний, нижний и передний край — опухоль плюс 2–3 см; задний край поля должен включать область крестца.

При раке прямой кишки, распространяющимся до зубчатой линии, в зоне риска находятся паховые лимфатические узлы, в таком случае назначают лучевую терапию с модулированной интенсивностью для снижения дозы облучения половых органов.

**Ограничение по дозам облучения:**

Тонкая кишка: 45–50 Гр.

Головка и шейка бедренной кости: 42 Гр.

Мочевой пузырь: 65 Гр.

Прямая кишка: 60 Гр.

**11.4.2.1.** Лучевую терапию проводят в предоперационном периоде по следующим схемам:

1. Курс дистанционной конформной лучевой терапии с подведением на первичный очаг и зоны регионарного метастазирования СОД 25 Гр фракциями РОД 5 Гр, что по радиобиологическому эффекту эквивалентно дозе 40 Гр в режиме классического фракционирования.

Хирургическое лечение рекомендуется проводить в сроки не позднее 5 суток, или не ранее 7 и не позднее 12 недель после окончания лучевой терапии.

2. Курс химиолучевой лучевой терапии с подведением на первичный очаг и зоны регионарного метастазирования СОД 50 Гр на фоне приема капецитабина 825 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки либо внутривенного введения 5FU+LV (флуороурацил в разовой дозе 400 мг/м<sup>2</sup> + кальция фолинат в разовой дозе 20 мг/м<sup>2</sup> в 1–5 дни и 33–39 дни внутрь 5 или 7 дней в неделю в течение всего курса лучевой терапии (5 недель).

Хирургическое лечение рекомендуется проводить в сроки не ранее 7 и не позднее 12 недель после окончания лучевой терапии.

**11.4.2.2.** При местнораспространенном (cT2–4 N+, CRM+ по данным МРТ) или нижнеампулярном раке прямой кишки (T2–4N0–2M0) проводится химиолучевое лечение с использованием лучевой терапии РОД 1,8–2 Гр до СОД 46–50,4 Гр на первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования (пресакральные, внутренние подвздошные лимфоузлы; при T4 – обязательно включение наружных подвздошных лимфоузлов) на фоне приема капецитабина 825 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки внутрь 5 или 7 дней в неделю в течение всего курса лучевой терапии (5 недель), либо внутривенного введения 5FU+LV (флуороурацил в разовой дозе 400 мг/м<sup>2</sup> + кальция фолинат в разовой дозе 20 мг/м<sup>2</sup> в 1–5 дни и 33–39 дни).

На первом этапе в случае планирования химиолучевого лечения по показаниям возможно формирование разгрузочной колостомы.

Целесообразность проведения дополнительных курсов неоадьювантной химиотерапии (до или после ХЛТ) определяется мультидисциплинарным консилиумом.

Оценка посттерапевтического эффекта производится по данным МРТ через 6–10 недель после окончания химиолучевой терапии. Степень клинического ответа опухоли оценивается по данным МРТ (протокол рестадирования МРТ) и эндоскопического исследования. После пролонгированного курса ХЛТ хирургическое лечение рекомендуется проводить в сроки не ранее 7 недель и не позднее 12 недель.

**Протокол рестадирования рака прямой кишки после проведения ХЛТ:**

Сравнение с МРТ от: [дата].

## ОПИСАНИЕ

### *Локализация, геометрия и структура опухоли:*

- Остаточная опухоль:
  - сохраняется, размеры увеличились;
  - сохраняется, размеры без динамики;
  - сохраняется, размеры уменьшились, структура с частичной фиброзной трансформацией;
  - сохраняется, размеры уменьшились, структура с частичной муцинозной трансформацией;
  - не выявляется, замещена фиброзной тканью;
  - не выявляется, в ложе тонкий рубец;
  - не выявляется.
- Нижний край опухоли в [...] мм от верхнего края лобково-прямокишечной мышцы / анального края, по сравнению с предыдущей МРТ +/- [...] мм.
- Вертикальная протяженность опухоли в [...] мм, по сравнению с предыдущей МРТ +/- [...] мм.

### *Локальная распространенность (оценивать опухолевую ткань, не фиброз):*

- МР-стадия:
  - уcT0: остаточной опухолевой ткани не выявлено;
  - уcT1: признаков инвазии в мышечный слой и мезоректальную клетчатку не выявлено;
  - уcT2: признаки инвазии в мышечный слой без инвазии в мезоректальную клетчатку;
  - уcT3a: инвазия в мезоректальную клетчатку на глубину до 1 мм;
  - уcT3b: инвазия в мезоректальную клетчатку на глубину до 5 мм;
  - уcT3c: инвазия в мезоректальную клетчатку на глубину до 15 мм;
  - уcT3d: инвазия в мезоректальную клетчатку на глубину более 15 мм;
  - уcT4a: инвазия тазовой брюшины;
  - уcT4b: инвазия смежных органов или мышц тазового дна.
- Мезоректальная фасция:
  - не вовлечена, минимальное расстояние от края опухоли (не фиброза) до МРФ [...] мм;
  - вовлечена, минимальное расстояние от края опухоли (не фиброза) до МРФ  $\leq 1$  мм на [...];
  - вовлечена: контакт опухоли с МРФ (не фиброза) / инвазия опухоли (не фиброза) в МРФ на [...] локализация по условному часовому циферблату.
- Мышцы тазового дна и тазовая стенка:
  - не вовлечены;
  - контакт / инвазия опухоли в *m. levator ani* справа / слева;
  - инвазия опухоли в тазовую стенку / крестец / крестцовое сплетение / седалищный нерв.

- Лимфовенозная инвазия: не выявлена / выявляется / нельзя исключить на фоне выраженного лимфангита.

#### Лимфатические узлы:

- Мезоректальные и верхние прямокишечные:
  - без признаков метастатического поражения;
  - единичные (1–3) с признаками метастатического поражения: размер до [...] мм, неоднородная структура, нечеткий контур (выбрать);
  - множественные ( $\geq 4$ ) с признаками метастатического поражения: размер до [...] мм, неоднородная структура, нечеткий контур (выбрать).
- Латеральные: без признаков метастатического поражения — общей подвздошной / наружной подвздошной / внутренней подвздошной / запиравательной группы с признаками метастатического поражения: размер до [...] мм, неоднородная структура, нечеткий контур (выбрать).

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ (пример):

- Частичный ответ опухоли прямой кишки на неоадъювантную терапию с сохранением резидуальной опухоли в пределах подслизистого слоя.
- МР-стадия уT1N0 CRM- EMVI- mrTRG-3.

**11.4.2.3.** При нерезектабельном раке прямой кишки, обусловленным врастанием опухоли в кости и стенки таза, при отсутствии отдаленных метастазов проводится химиолучевое лечение на фоне приема капецитабина 825 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки внутрь 5 или 7 дней в неделю в течение всего курса лучевой терапии (5 недель) либо внутривенного введения флуороурацил в разовой дозе 400 мг/м<sup>2</sup> + кальция фолинат в разовой дозе 20 мг/м<sup>2</sup> в 1–5 дни и 33–39 дни (первая и последняя недели проведения лучевой терапии).

Либо лечение может быть начато с проведения курсов химиотерапии (в режимах XELOX, FOLFOX или FOLFOXIRI) с последующей химиолучевой терапией.

Лучевая терапия проводится с использованием РОД 1,8–2 Гр до СОД 50–50,4 Гр на первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования. После СОД 45–46 Гр возможно продолжение облучения с применением буста РОД 1,8 Гр СОД 5,4–9 Гр за 3–5 фракций (отступ +2 см от края опухоли) с подведением до СОД 54 Гр на первичную опухоль.

Через 6–10 недель после окончания ХЛТ мультидисциплинарным консилиумом решается вопрос о резектабельности опухоли. Если резектабельность опухоли не достигнута, лечение продолжают по принципам проведения паллиативной химиотерапии.

**11.4.2.4.** Целесообразность проведения послеоперационной химиолучевой терапии определяется мультидисциплинарным консилиумом в случаях: если ХЛТ не проводилась в предоперационном периоде; при хирургическом лечении R1–R2 по данным патоморфологического исследования, в том числе при инвазии мезоректальной фасции (CRM+); pT4b; pN1c–N2.

**11.4.2.5.** В случае достижения полной клинической регрессии опухоли (по данным МРТ и эндоскопического исследования) возможно использование тактики активного наблюдения («watch and wait»), показания к которой определяется консилиумом. Условиями для использования данной тактики являются:

- полное информированное письменное согласие пациента с указанием возможных рисков прогрессирования опухолевого процесса и альтернативных вариантов лечения, необходимости проведения регулярных контрольных обследований;
- возможность проведения контрольного обследования каждые 3 месяца в течение первых 2 лет после завершения ХЛТ (МРТ органов малого таза, ректоскопия, клинический осмотр, анализ крови на РЭА), в дополнение к стандартному объему обследований (пункт 11.6.2).

**11.4.2.6.** Лучевая терапия по радикальной программе проводится пациентам в случае отказа от операции, непереносимости по функциональным показателям.

Лучевая терапия проводится с использованием РОД 1,8–2 Гр до СОД 50–50,4 Гр на первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования. После СОД 45–46 Гр возможно продолжение облучения с применением буста РОД 1,8 Гр СОД 5,4–9 Гр за 3–5 фракций (отступ +2 см от края опухоли) с подведением до СОД 54 Гр на первичную опухоль.

Либо лучевая терапия проводится расщепленным курсом: РОД 4 Гр СОД 28 Гр, через 2–3 недели РОД 2 Гр СОД 20–30 Гр.

**11.4.2.7.** Паллиативная лучевая терапия.

В случае нерезектабельности либо неоперабельности опухолевого процесса, возможно проведение паллиативной лучевой терапии.

Режимы паллиативной ЛТ: СОД 20–25 Гр за 4–5 фракций, СОД 28 Гр за 7 фракций, СОД 30 Гр за 10 фракций.

**11.4.3. Адьювантная химиотерапия** показана пациентам с III стадией заболевания (урN1–2). 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, периневральных пространств, перфорация опухоли, целесообразно назначение адьювантной химиотерапии.

Пациентам с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) в опухолевой ткани при II стадии назначение адьювантной терапии фторпиримидинами нецелесообразно.

**11.4.4.** При наличии локорегионарного рецидива опухоли показано его хирургическое удаление (R0). В случае, если предоперационная лучевая терапия ранее не проводилась, следует рассмотреть возможность и целесообразность ее проведения перед операцией. При нерезектабельности рецидивной опухоли показано химиолучевое лечение. Целесообразность последующего специального лечения определяется мультидисциплинарным консилиумом.

## 11.5. СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

### 11.5.1. 0 стадия.

Хирургическое лечение:  
эндоскопическое удаление опухоли;  
трансанальное удаление опухоли.  
Наблюдение.

### 11.5.2. I стадия.

Хирургическое лечение:  
трансанальное удаление опухоли.

При опухолях pT1sm1–2 (размерами до 3 см, занимающая не более 30 % окружности кишки, подвижная, умеренно- или высокодифференцированная аденокарцинома) возможно выполнение трансанальной или трансанальной эндоскопической резекции (TEM), сопровождающейся полнослойным иссечением стенки кишки с прилежащей мезоректальной клетчаткой. При выявлении после морфологического исследования удаленной трансанально опухоли факторов негативного прогноза (стадия  $\geq$  pT1sm3, поражение краев резекции, сосудистая или периневральная инвазия, низкодифференцированная или слизистая аденокарцинома), выполняется стандартная операция с тотальной мезоректумэктомией (TME).

В прочих случаях (pT1sm3 или T2), выполняется стандартное хирургическое лечение (см. выше).

\* Выделяют три уровня глубины подслизистой инвазии (sm1, sm2, sm3), а также три уровня распространения в латеральном направлении (sm1a, sm1b, sm1c) в поверхностном слое подслизистой основы (рисунок 2).

Низким риском локорегионарного метастазирования считается, если глубина инвазии не превышает 1 мм от мышечной пластинки слизистой оболочки, и высоким — когда инвазия распространяется глубже. В другом варианте оценки выделяют три уровня глубины подслизистой инвазии: sm1 (инвазивный рост ограничен верхней третью подслизистой основы), sm2 (инвазивный рост ограничен средней третью подслизистой основы), sm3 (инвазия более двух третей подслизистой основы). Применение последнего метода ограничено, т. к. при эндоскопических операциях не всегда удаляется весь подслизистый слой, а значит его истинная толщина неизвестна. 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.

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.

Наблюдение.

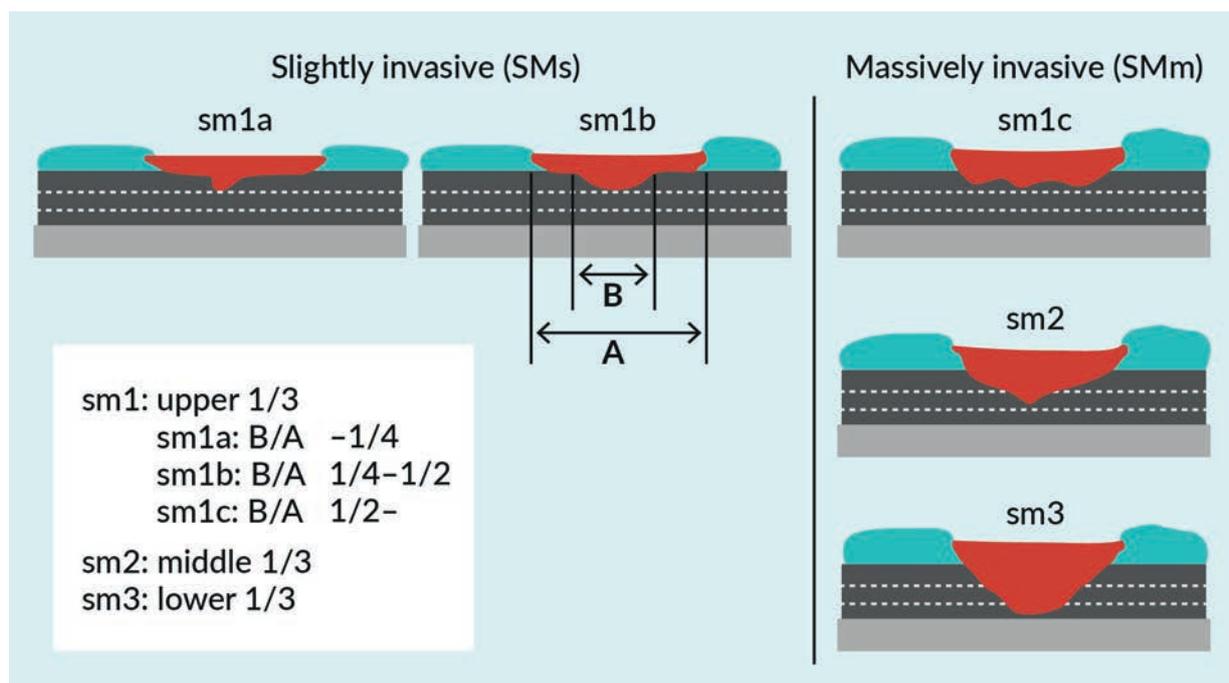


Рисунок 2 – Глубина инвазии в подслизистый слой для неполипозидных опухолей

### 11.5.3. II стадия.

Предоперационная лучевая либо химиолучевая терапия (см. пункт 11.4.2).

После завершения короткого курса лучевой терапии СОД 25 Гр, РОД 5 Гр хирургическое вмешательство рекомендуется проводить в сроки не позднее 5 суток либо через 7–12 недель.

После завершения химиолучевой терапии проводится рестадирирование (см. пункт 11.4.2.3). Хирургическое вмешательство рекомендуется проводить в сроки не ранее 7 недель и не позднее 12 недель.

Режимы фторпиримидинов, применяемые в одновременной химиолучевой терапии рака прямой кишки:

1. Капецитабин  $825 \text{ мг/м}^2$  2 раза в сутки внутрь 5 или 7 дней в неделю в течение всего курса лучевой терапии (5 недель).

2. Внутривенное введение флуороурацил в разовой дозе  $400 \text{ мг/м}^2$  + кальция фолинат в разовой дозе  $20 \text{ мг/м}^2$  в 1–5 дни и 33–39 дни (первая и последняя недели проведения лучевой терапии).

В случае, если лучевая терапия не была проведена до операции (R0), а при гистологическом исследовании у пациента констатировано рТ3–4N0–2 или вовлечение CRM, возможно проведение послеоперационной химиолучевой терапии: СОД 50–50,4 Гр РОД 1,8–2 Гр на ложе опухоли и зоны регионарного метастазирования (пресакральные, внутренние подвздошные лимфоузлы; при T4 – включение наружных подвздошных лимфоузлов) на фоне терапии фторпиримидинами с последующей адъювантной химиотерапией.

Хирургическое лечение:

- открытая или лапароскопическая чрезбрюшная резекция прямой кишки с формированием колоректального анастомоза;

- открытая или лапароскопическая брюшно-анальная резекция прямой кишки с формированием колоанального анастомоза;
- открытая или лапароскопическая экстирпация прямой кишки при невозможности выполнения сфинктеросохраняющей операции.

Адьювантная химиотерапия — по показаниям (см. пункт 11.4.3).

Наблюдение.

#### 11.5.4. III стадия.

Предоперационная лучевая либо химиолучевая терапия (см. пункт 11.4.2).

После завершения короткого курса лучевой терапии СОД 25 Гр, РОД 5 Гр хирургическое вмешательство рекомендуется проводить в сроки не позднее 5 суток либо через 6–10 недель.

После завершения химиолучевой терапии проводится рестадирирование (см. пункт 11.4.2.3.). Хирургическое вмешательство рекомендуется проводить в сроки не ранее 7 недель и не позднее 12 недель.

Хирургическое лечение:

- чрезбрюшная резекция прямой кишки с формированием колоректального анастомоза;
- брюшно-анальная резекция прямой кишки с формированием колоанального анастомоза;
- экстирпация прямой кишки при низколокализованном раке прямой кишки и невозможности выполнения сфинктеросохраняющей операции.

Адьювантная химиотерапия.

Наблюдение.

**11.5.4.1** Адьювантное лечение должно проводиться в течение 3–6 месяцев. У пациентов старше 75 лет возможно проведение адьювантного лечения назначением монокимиотерапии фторпиримидинами.

##### 11.5.4.1.1. CapeOx:

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

##### 11.5.4.1.2. FOLFOX:

Оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в/в 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м<sup>2</sup> 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/м<sup>2</sup> в/в струйно (сразу после инфузии кальция фолината), затем 46-часовая в/в инфузия флуороурацила 2400 мг/м<sup>2</sup> (1200 мг/м<sup>2</sup> в сутки). Интервал между курсами — 2 недели.

**11.5.4.1.3.** Капецитабин по 1250 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день внутрь в 1–14-й дни. Начало следующего курса — на 21–22-й дни от начала предыдущего.

**11.5.4.1.4.** Флуороурацил в дозе 400 мг/м<sup>2</sup> + кальция фолинат (лейковорин) в дозе 20 мг/м<sup>2</sup>; 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.

### **11.5.5. IV стадия.**

#### **11.5.5.1. Хирургическое лечение:**

по показаниям — колостомия;

при резектабельной опухоли и наличии одиночных и единичных метастазов в отдаленных органах — циторедуктивная операция с одномоментным или отсроченным удалением метастазов.

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

**11.5.5.3.** 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 добавлением 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 многосрезовой 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.

**11.5.5.4.** 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.

**11.5.5.5.** 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).

**11.5.5.6. Режимы химиотерапии:**

**11.5.5.6.1. FOLFOX:**

Оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в/в 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м<sup>2</sup> 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/м<sup>2</sup> в/в струйно (сразу после инфузии кальция фолината) затем 46-часовая инфузия флуороурацила 2400 мг/м<sup>2</sup> (1200 мг/м<sup>2</sup> в сутки) в/в. Интервал между курсами — 2 недели.

**11.5.5.6.2. CapeOx:**

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

**11.5.5.6.3. CAPIRI:** Иринотекан 180–200 мг/м<sup>2</sup> 90-минутная инфузия в 1-й день, капецитабин 1600–1800 мг/м<sup>2</sup> в сутки 1–14 дни. Начало очередного цикла — на 22-й день.

**11.5.5.6.4. FOLFIRI:**

Иринотекан 180 мг/м<sup>2</sup> в/в 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м<sup>2</sup> 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/м<sup>2</sup> в/в струйно (сразу после окончания инфузии иринотекана). Затем 46-часовая инфузия флуороурацила 2400 мг/м<sup>2</sup> (1200 мг/м<sup>2</sup> в сутки) в/в. Курсы — каждые 2 недели (начало очередного курса на 15-й день).

**11.5.5.6.5. FOLFOXIRI:**

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

**11.5.5.6.6.** Капецитабин по 850–1250 мг/м<sup>2</sup> внутрь 2 раза в сутки в течение 14 дней, интервал между курсами 1 неделя.

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

**11.5.5.6.8.** 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. Рекомендуемая 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/типипрацила по решению мультидисциплинарного консилиума. Рекомендуемая доза препарата (по трифлуридину) составляет 35 мг/м<sup>2</sup> 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 рака прямой кишки 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.

11.5.5.7. Симптоматическое лечение.

## 11.6. 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.

### 11.6.1. Режим наблюдения:

первый – второй годы – 1 раз в 6 месяцев;  
третий – пятый – 1 раз в год.

#### **11.6.2. Объем обследования:**

клиническое;

лабораторное (по показаниям);

раково-эмбриональный антиген (РЭА): первый – второй годы – 1 раз в 6 месяцев, третий – пятый – 1 раз в год;

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 стенозирующей опухоли – повторно колоноскопия не позднее 3-х месяцев после операции для осмотра проксимальных отделов толстой 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 IIIВ, С, 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.