**ГЛАВА 10**

**РАК РЕКТОСИГМОИДНОГО СОЕДИНЕНИЯ (С19)**

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

Таблица 10.1

Основные статистические показатели С19

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Число** | |
| 2011 | 2016 |
| Число вновь выявленных случаев заболевания | 543 | 580 |
| Заболеваемость на 100000 населения (грубый интенсивный показатель) | 5,7 | 6,1 |
| Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 10,3 | 10,9 |
| Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 45,4 | 37,2 |
| Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 22,2 | 24,6 |
| Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 22,1 | 27,3 |
| Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность  в %) | 26,2 | 26,1 |
| Умерло от злокачественных новообразований | 271 | 285 |
| Смертность на 100000 населения грубый интенсивный показатель | 2,9 | 3 |
| Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели) | 50,9 | 49,2 |
| Число пациентов, состоящих на учете на конец года | 2268 | 2959 |
| Из них состоящих на учете 5 и более лет, % | 44,7 | 45,2 |

**10.1. Гистологическая классификация** (Классификация опухолей пищеварительной системы, ВОЗ, 2010).

Более 90% опухолей ректосигмоидного соединения толстой кишки – аденокарциномы [М8140/3], 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 [М8480/3] относятся опухоли, более, чем на 50%, состоящие из внеклеточного муцина. Аденокарциномы, содержащие менее 50% экстрацеллюлярнойслизи классифицируются как «содержащие слизистый компонент».

Перстневидноклеточный рак [М8490/3] – 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».

Медуллярный рак [М8510/3] – редкий вариант рака ректосигмоидного соединения толстой кишки, характеризующийся полями злокачественных клеток с везикулярным ядром с выраженным ядрышком и обильной эозинофильной цитоплазмой.

Зубчатая аденокарцинома [М8213/3] – редкий вариант рака ректосигмоидного соединения толстой кишки, характеризующийся строением, напоминающим зубчатую аденому (зубчатость желез и низкое ядерно-цитоплазматическое отношение).

Крибриформная комедо-карцинома [М8201/3] – редкий вариант аденокарциномы, напоминающий аналогичный вид рака молочной железы за счет преобладания больший крибриформных желез с некротическими массами в центре.

Микропапиллярная аденокарцинома [М8265/3] – редкий вариант рака ректосигмоидного соединения толстой кишки, построенный из мелких кластеров опухолевых клеток, отделенных от стромы пространством, что создает впечатление массивной инвазии в лимфатические сосуды.

Аденосквамозный рак [М8560/3] – необычная опухоль, построенная из двух злокачественных компонентов: аденокарциномы и плосколеточного рака. Следует отличать этот вариант от аденокарциномы с мелкими очагами плоскоклеточной дифференцировки.

Веретеновидноклеточный рак [М8032/3] – бифазная карцинома с веретеновидноклеточным саркоматоидным компонентом, при этом имеется хотя бы фокальная иммунопозитивность к цитокератину.

Недифференцированная карцинома [М8020/3] – редкая ситуация, при которой в эпителиальной злокачественной опухоли отсутствуют морфологические, иммуногистохимические и молекулярно-биологические признаки, по которым можно было бы ее классифицировать.

Другие редкие варианты рака ректосигмоидного соединения толстой кишки:

1)светло-клеточная карцинома;

2)папиллярная аденокарцинома, богатая клетками Панета.

**10.2. Классификация TNM**(UICC, 8-е издание, 2016 год).

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, визуализацияи/или данные полученные при операции (лапаротомии, лапароскопии);

категория M – физикальное исследование, визуализацияи/или данные полученные при операции (лапаротомии, лапароскопии).

10.2.1. Т – первичная опухоль.

Тх – первичная опухоль недоступна оценке.

Т0 – нет признаков первичной опухоли.

Tis1 – рак insitu: интраэпителиальный рак или инвазия собственной пластинки слизистой оболочки

Т1 – опухоль врастает в подслизистую основу.

Т2 – опухоль врастает в мышечную оболочку.

Т3 – опухоль врастает всубсерозную оболочку или неперитонизированную периректальную клетчатку.

Т4– опухоль непосредственно врастает в другие органы или структуры и/или перфорирует висцеральную брюшину.

Т4а– опухоль перфорирует висцеральную брюшину.

Т4b– опухоль непосредственно врастает в другие органы или структуры2, 3.

Примечание:

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

2Прямая инвазия при Т4b 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).

3Опухоль, которая макроскопически сращена с другими органам или структурам, классифицируется как cТ4b. Однако, если микроскопически злокачественный рост в месте сращения не определяется, опухоль должна классифицироваться как pТ1-4a 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.

Nх – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

N0 нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 – метастазы в 1-3 регионарных лимфоузлах.

N1а – метастаз в 1 регионарном лимфоузле.

N1b – метастаз в 2-3 регионарных лимфоузлах.

N1с – опухолевые депозиты4 в субсерозной оболочке или неперитонизированной периректальной кетчатке без метастазов в регионарных лимфоузлах.

N2 – метастазы в 4 или более регионарных лимфоузлах.

N2а – метастазы в 4-6 регионарных лимфоузлах.

N2b– метастазы в 7 или более регионарных лимфоузлах.

4Перитуморозныеопухолевые 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. М – отдаленные метастазы.

М0 – отдаленные метастазы не определяются.

М1– имеются отдаленные метастазы.

М1а – метастаз в пределах одного органа (печень, легкие, яичники, нерегионарные лимфоузлы) без метастатического поражения брюшины.

М1b – 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 10.2).

Таблица 10.2

Группировка по стадиям

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Стадия 0 | Tis | N0 | M0 |
| СтадияI | N1, T2 | N0 | M0 |
| СтадияII | T3, T4 | N0 | M0 |
| СтадияIIA | T3 | N0 | M0 |
| СтадияIIB | T4a | N0 | M0 |
| Стадия IIC | T4b | N0 | M0 |
| Стадия III | Любая Т | N1, N2 | M0 |
| Стадия IIIA | T1, T2  T1 | N1  N2a | M0  M0 |
| Стадия IIIB | T1, T2  T2, T3  T3, T4a | N2b  N2a  N1 | M0  M0  M0 |
| Стадия IIIC | T3, T4a  T4a  T4b | N2b  N2a  N1, N2 | M0  M0  M0 |
| Стадия IV | Любая Т | Любая N | М1 |
| Стадия IVA | ЛюбаяТ | ЛюбаяN | M1a |
| Стадия IVB | ЛюбаяТ | Любая N | M1b |
| Стадия IVС | ЛюбаяТ | Любая N | M1с |

10.2.6. Резюме (таблица10.3).

Таблица10.3

Предикторы T,N,M

|  |  |
| --- | --- |
| Т1 | Подслизистаяоснова |
| Т2 | Мышечная оболочка |
| Т3 | Субсероза, периколоректальные ткани |
| Т4а | Висцеральная брюшина |
| Т4b | Другие органы и структуры |
| N1а | 1 регионарный |
| N1b | 2-3 регионарных |
| N1с | Депозиты без вовлечения регионарных узлов |
| N2а | 4-6 регионарных узлов |
| N2b | 7 или более регионарных |
| M1а | 1 орган |
| M1b | более одного органа |
| М1с | метастазы по брюшине с или без метастатического поражения других органов |

10.2.7. Прогностические факторы для выживаемости при раке ректосигмоидного соединения толстой кишки (таблица 10.4).

Таблица 10.4

Прогностические факторы для выживаемости при раке ректосигмоидного соединения толстой кишки

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Прогностические факторы | Связанные с опухолью | Связанные  с пациентом | Не связанные  с пациентом и с опухолью |
| Важнейшие | T категория  N категория  М категория  Инвазия опухолью мезоректальной фасции (CRM) | Возраст | Скрининговые программы |
| Дополнительные | лимфоваскулярная, периневральная инвазия, дифферецировка опухоли, перфорация опухоли, KRAS, MSI, BRAF | Расовая принадлежность | Социально-экономическийстатусиопытЦентр |
| 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;

серореакция на сифилис;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови:общий белок, мочевина, креатинин, билирубин, глюкоза, электролиты – К, Na, Cl,по показаниям: АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ;

опухолевые маркеры (РЭА);

коагулограмма (АЧТВ, протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген, МНО, Д-димеры – по показаниям) - 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);

виртуальная колонография (при невозможности выполнения ФКС или ирригоскопии);

компьютерная томография органов грудной клетки, при невозможности – рентгенография органов грудной клетки;

гастродуоденоскопия;

компьютерная томография органов брюшной полости и таза,при невозможности – ультразвуковое исследование печени, забрюшинного пространства, таза;

магнитно-резонансная томография органов брюшной полости, забрюшинного пространства – по показаниям;

другие исследования и консультации специалистов по показаниям.

ФДГ ПЭТ/КТ выполняется при наличии резектабельных метастазов, а также при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ для исключения нерезектабельных экстраорганных метастазов в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения;

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

**10.4. Общие принципы лечения.**

10.4.1. Основным методом лечения рака ректосигмоидного соединения является хирургический – резекция ректосигмоидного соединения.Операция может быть выполнена как открытым, так и лапароскопическим способом.

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;
* рТ;
* рN (с указанием общего числа исследованных и пораженных лимфатических узлов);
* наличие поражения проксимального края резекции (отрицательный результаттакже должен быть констатирован);
* наличие поражения дистального края резекции (отрицательный результаттакже должен быть констатирован);
* наличие поражения циркулярного края резекции (отрицательный результаттакже должен быть констатирован);
* расстояние от опухоли до мезоректальной фасции;
* наличие лимфоваскулярной, периневральной инвазии (отрицательный результат также должен быть констатирован);
* 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 – наличиеинвазии опухоли в ножку полипа.
* Для патоморфологического заключения должна быть использована унифицированная форма (см. в приложении).
* Исследование молекулярно-генетического профиля (MSI) у заболевших лиц до 50 лет, а также при планировании адъювантной химиотерапии у пациентов со II стадией опухолевого процесса.

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 больного.

10.4.4. 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.

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

10.4.8. При наличии локорегионарного рецидива опухоли показано его хирургическое удаление (R0), при нерезектабельности – химиолучевое лечение. Целесообразность последующего специального лечения определяется консилиумом врачей в составе: врача-онколога-хирурга, врача-радиационного онколога, врача-онколога.

10.4.9. Послеоперационная лучевая терапия в случае хирургического лечения R1-2, а также распространение рака ректосигмоидного соединения толстой кишки на стенки живота, таза и забрюшинно 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, разовой очаговой дозой 1,8-2,0 Гр до суммарной очаговой дозы 50–60 Гр. Лучевую терапию начинают через 2-3 недели после операции.

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 Т4 (прорастание серозы), низко- и недифференцированный рак, аденокарцинома со слизеобразованием, опухолевая инвазия кровеносных и лимфатических сосудов, периневральных пространств, перфорация опухоли, возможно назначение адьювантной химиотерапии консилиумом.При выявлении микросателлитной нестабильности (MSI) назначение монотерапии фторпиримидинами нецелесообразно.

**10.5. Схемы лечения пациентов с раком ректосигмоидного соединения в зависимости от стадии заболевания.**

10.5.1. 0 стадия

Операция:

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 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 1мм от мышечной пластинки слизистой оболочки (на фиксированном препарате). Для образований на ножке: отсутствует инвазия в стенку кишки (1 – 3 уровень по классификации Haggitt – рисунок 10.1).

\* 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. Мофрологическая 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.

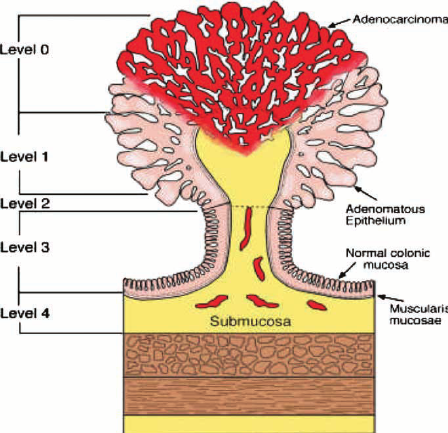


Рисунок 10.1 – Стадирование по Haggitt малигнизированных полипов на ножке толстой кишки

Для неполиповидных 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 10.2). 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**,** и высоким – когда инвазия распространяется глубже.

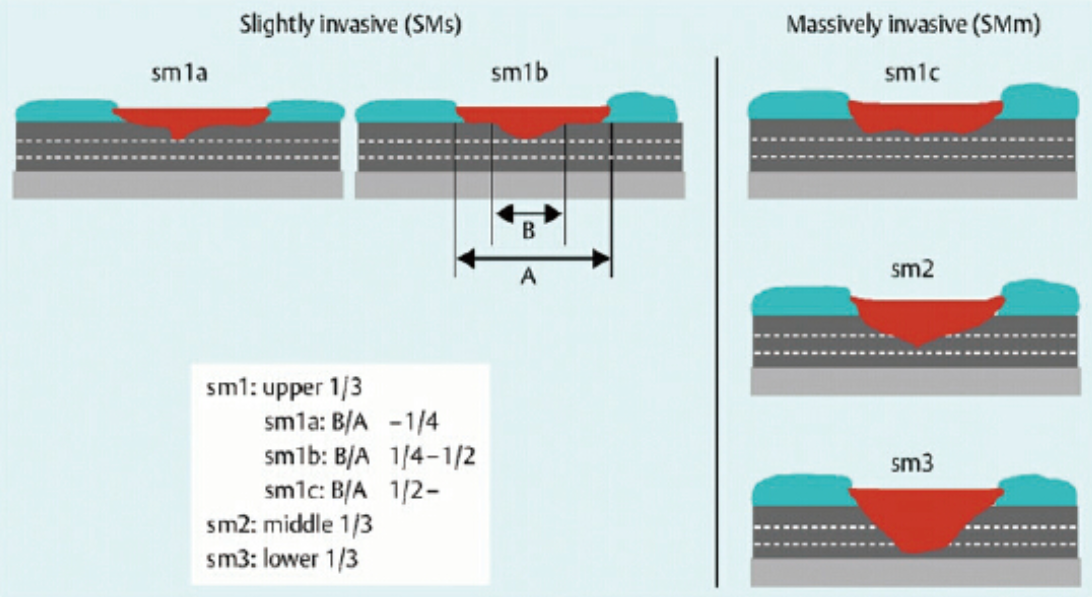


Рисунок 10.2 – Глубина инвазии в подслизистый слой для неполиповидных опухолей

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.

10.5.2. I cтадия

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

Резекция ректосигмоидного соединения.

Наблюдение.

10.5.3. II cтадия

Резекция ректосигмоидного соединения.

Послеоперационная лучевая терапия в случае хирургического лечения R1-2, а также распространение рака ректосигмоидного соединения толстой кишки на стенки таза и забрюшинно определяется консилиумом в составе врача-онколога-хирурга, врача-радиационного онколога, врача-онколога.

Наблюдение.

10.5.4. III cтадия

Резекция ректосигмоидного соединения.

Послеоперационная лучевая терапия в случае хирургического лечения R1-2, а также распространение рака ректосигмоидного соединения толстой кишки на стенки живота, таза и забрюшинно определяется консилиумом в составе врача-онколога-хирурга, врача-радиационного онколога, врача-онколога.

Адъювантная химиотерапия

Наблюдение.

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

10.5.4.1.1. 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.Интервалмежду курсами 4 недели.

10.5.4.1.2. 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.

10.5.4.1.3. 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.

10.5.4.1.4. CapeOx

Оксалиплатин 130 мг/м2в/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.

10.5.5. IV стадия

10.5.5.1. Резекция ректосигмоидного соединения толстой кишки при:

резектабельной опухоли;

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 ректсигмоидного соеденения 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.

10.5.5.3. Критериями резектабельности 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 поражение менее 70% или 6 сегментов печени. При резекции показано выполнение интраоперационного УЗИ.

10.5.5.4. После хирургического лечения проводится адьювантная химиотерапия в случае циторедукции R0.

10.5.5.5.Химиотерапия с лечебной целью проводится в случае невозможности выполнения циторедукции R0:

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

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

10.5.5.5.3. 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

10.5.5.5.4. 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-й – 14-й дни. Начало следующего курса – на 22-й день от начала предыдущего.

10.5.5.5.5. 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).

Пациентам с низким уровнем прямого(конъюгированного) билирубина при нормальном (<20% от общего билирубина) рекомендовано проведение молекулярно-генетического тестирования полиморфных вариантов гена *UGT1A1* (УДФ-глюкуронилтрансфераза 1, полипептид 1A) для оценки риска развития токсических проявлений (нейтропения, диарея, рвота) на фоне приема иринотекана. В случае выявления гомозиготного генотипа *UGT1A1\*28/\*28* (синдром Жильбера) рекомендуется уменьшение стартовой дозы препарата.

10.5.5.6. У пациентов с нерезектабельными синхронными и метахронными метастазами в печени и/или экстрапеченочными метастазами при компенсированном состоянии (по ECOG 0-1) проводится не менее 3-х курсов ПХТ. После проведения 3-х курсов проводится оценка эффекта 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 хирургическое лечение и/или методы локального воздействия (радиочастотная аблация, криодеструкция).

10.5.5.7. В схемы химиотерапии при метастатическом раке могут быть включены средства таргетной терапии: моноклональные антитела — ингибиторы рецепторов васкулярно-эндотелиального фактора роста (VEGF): (бевацизумаб) и эпидермального фактора роста (EGFR), (цетуксимаб или панитумумаб) при отсутствии мутаций во 2, 3 и 4 экзонах генов KRAS/NRAS.

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.

10.5.5.8. Симптоматическое лечение.

**10.6. Наблюдение, сроки и объем обследования**

10.6.1. Режим наблюдения:

первый – второй годы – 1 раз в 6 мес.;

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 годапосле резекции первичной опухоли, далее каждые 5 лет с целью выявления метахронной 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);

рентгенография легких1 раз в год,компьютерная томография органов грудной клетки – по показаниям;

ультразвуковое исследование брюшной полости, забрюшинного пространства, таза; по показаниям – компьютерная томография органов брюшной полости и 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 – каждые 3 месяца в первые 2 года, особенно в случае исходно нормального уровня РЭА.

Другие методы исследования и консультации специалистов по показаниям.