**ГЛАВА 9**

**РАК ОБОДОЧНОЙ КИШКИ (С 18.0–С 18.7) И АППЕНДИКСА (С18.1)**

Таблица 9.1

Основные статистические показатели С18

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Число** | |
| 2011 | 2016 |
| Число вновь выявленных случаев заболевания | 2575 | 2998 |
| Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель) | 27,2 | 31,6 |
| Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 9,5 | 11,0 |
| Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 48,0 | 43,7 |
| Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 23,8 | 21,9 |
| Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 18,7 | 23,4 |
| Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %) | 29,9 | 25,0 |
| Умерло от злокачественных новообразований | 1212 | 1335 |
| Смертность на 100 000 населения грубый интенсивный показатель | 12,8 | 14,1 |
| Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели) | 47,1 | 44,6 |
| Число пациентов, состоящих на учете на конец года | 12196 | 14480 |
| Из них состоящих на учете 5 и более лет, % | 51,1 | 49,4 |

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

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% экстрацеллюлярной слизи классифицируются как «содержащие слизистый компонент».

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».

Медуллярный рак [M8510/3] – редкий вариант рака ободочной кишки, характеризующийся полями злокачественных клеток с везикулярным ядром с выраженным ядрышком и обильной эозинофильной цитоплазмой.

Зубчатая аденокарцинома [M8213/3] – редкий вариант рака ободочной кишки, характеризующийся строением, напоминающим зубчатую аденому (зубчатость желез и низкое ядерно-цитоплазматическое отношение).

Крибриформная комедо-карцинома [M8201/3] – редкий вариант аденокарциномы, напоминающий аналогичный вид рака молочной железы за счет преобладания больших крибриформных желез с некротическими массами в центре.

Микропапиллярная аденокарцинома [M8265/3] – редкий вариант рака ободочной кишки, построенный из мелких кластеров опухолевых клеток, отделенных от стромы пространством, что создает впечатление массивной инвазии в лимфатические сосуды.

Аденосквамозный рак [M8560/3] – необычная опухоль, построенная из двух злокачественных компонентов: аденокарциномы и плосколеточного рака. Следует отличать этот вариант от аденокарциномы с мелкими очагами плоскоклеточной дифференцировки.

Веретеновидноклеточный рак [M8032/3] – бифазная карцинома с веретеновидноклеточнымсаркоматоидным компонентом, при этом имеется хотя бы фокальная иммунопозитивность к цитокератину.

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.

Другие редкие варианты рака ободочной кишки:

1) светло-клеточная карцинома;

2) папиллярная аденокарцинома, богатая клетками Панета.

Опухоли аппендикса:

|  |  |
| --- | --- |
| Аденокарцинома:  муцинозная аденокарцинома  аппендикулярная муцинозная опухоль низкой степени злокачественности  перстневидно-клеточная карцинома | 8140/3  8480/3  8480/1  8490/3 |
| Недифференцированная карцинома | 8020/3 |

**9.2. 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, визуализация и/или данные полученные при операции (лапаротомии, лапароскопии);

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

9.2.1. Т – первичная опухоль.

Тх – первичная опухоль недоступна оценке.

Т0 – нет признаков первичной опухоли.

Tis – рак insitu: интраэпителиальный рак или инвазия собственной пластинки слизистой оболочки1.

Т1 – опухоль врастает в подслизистую основу.

Т2 – опухоль врастает в мышечную оболочку.

Т3 – опухоль врастает в субсерозную оболочку или неперитонизированную параректальную 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 подслизистую основу.

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.

9.2.2. N – регионарные лимфатические узлы.

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 субсерозе 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).

9.2.3. 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.

9.2.4. 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.

9.2.5. Группировка по стадиям (таблица 9.2).

Таблица 9.2

Группировка по стадиям

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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 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 | Любая N | M1a |
| Стадия IVB | ЛюбаяТ | Любая N | M1b |
| Стадия IVС | ЛюбаяТ | Любая N | M1с |

9.2.6. Резюме (таблица9.3)

Таблица9.3

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 |

9.2.7. Прогностические факторы для выживаемости при раке ободочной кишки представлены в таблице 9.4.

Таблица 9.4

Прогностические факторы для выживаемости при раке ободочной кишки

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Прогностические факторы | Связанные с опухолью | Связанные  с пациентом | Не связанные  с опухолью и с пациентом |
| Важнейшие | T категория  N категория  М категория | Возраст | Скрининговые программы |
| Дополнительные | лимфоваскулярная, периневральная инвазия, дифферецировка опухоли,  перфорация опухоли, KRAS, MSI, BRAF | Расовая принадлежность | Социально-экономический статус и опыт Центра |
| Новые и перспективные | Молекулярный профиль |  |  |

**9.3. Отделы ободочной кишки.**

Слепая кишка (С 18.0).

Восходящая ободочная кишка (С 18.2).

Печеночный изгиб ободочной кишки (С 18.3).

Поперечная ободочная кишка (С 18.4).

Селезеночный изгиб ободочной кишки (С 18.5).

Нисходящая ободочная кишка (С 18.6).

Сигмовидная ободочная кишка (С 18.7).

**9.3.1. Регионарные лимфатические узлы.**

Слепая кишка – подвздошно-ободочные и правые ободочные.

Восходящая ободочная кишка – подвздошно-ободочные, правые ободочные и средние ободочные.

Печеночный изгиб – правые ободочные, средние ободочные.

Поперечная ободочная кишка – правые ободочные, средние ободочные, левые ободочные, нижние брыжеечные.

Селезеночный изгиб – средние ободочные, левые ободочные, нижние брыжеечные.

Нисходящая ободочная кишка – левые ободочные, нижние брыжеечные.

Сигмовидная кишка – сигмовидные, левые ободочные, верхние прямокишечные, нижние брыжеечные и ректосигмоидные.

Метастазы в других лимфатических узлах кроме обозначенных выше, классифицируются как отдаленные.

**9.4. Диагностические мероприятия.**

9.4.1. Анамнез и физикальный осмотр.

9.4.2. 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.

9.4.3. 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 колоноскопии или ирригоскопии);

гастродуоденоскопия;

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

компьютерная томография органов брюшной полости и таза, при невозможности ультразвуковое исследование органов брюшной полости, 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 или 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.

**9.5. Общие принципы лечения.**

Основным методом лечения рака ободочной кишки является хирургический. Операция может быть выполнена как открытым, так и лапароскопическим способом.

9.5.1. Принципы радикальной операции:

9.5.1.1. дистальный и проксимальный края отсечения кишки должны быть на достаточном расстоянии от опухоли: минимум 5 см на нефиксированном препарате. При их микроскопическом исследовании не должно определяться опухолевых клеток;

9.5.1.2. в едином блоке с опухолью должны быть удалены все регионарные лимфатические узлы.

9.5.1.3. гистологически должны быть исследованы 12 и более регионарных лимфатических узлов.

9.5.1.4.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 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);
* 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 и эндоскопического иссечения опухоли);
* для удаленных малигнизированных полипов – наличие инвазии опухоли в ножку полипа.
* Для патоморфологичекого заключения должна быть использована унифицированная форма (см. в приложении).

9.5.1.5. Исследование молекулярно-генетического профиля (MSI) у заболевших лиц до 50 лет, а также при планировании адъювантной химиотерапии у пациентов со II стадией опухолевого процесса.

9.5.2. При локализации опухоли в слепой, восходящей ободочной кишке, печеночном изгибе ободочной кишки, проксимальной трети поперечной ободочной кишки радикальными хирургическими вмешательствами являются правосторонняя гемиколэктомия, расширенная правосторонняя гемиколэктомия с обязательным лигированием питающих сосудов – a. ileocolica, a. colica dextra у основания. А. colica media лигируют у основания при локализации опухоли в области печеночного изгиба и в проксимальной трети ободочной кишки, при локализации опухоли в восходящей ободочной кишке допустимо селективное лигирование правой ветви а. colica media. При локализации опухоли в средней трети поперечной ободочной кишки решение об объеме хирургического вмешательства решается индивидуально с учетом возраста, сопутствующих заболеваний пациента, размеров и распространенности опухоли. Допустимой является резекция поперечной ободочной кишки, однако предпочтительным объемом операции является субтотальная колэктомия. При локализации опухоли в дистальной трети поперечной ободочной кишки, селезеночном изгибе ободочной кишки, нисходящей ободочной кишке, проксимальной трети сигмовидной кишки радикальными операциями являются левосторонняя гемиколэктомия, расширенная левосторонняя гемиколэктомия с лигированием a. colica sinistra, a. colica media у места отхождения. А. colica media лигируют у основания при локализации опухоли в селезеночном изгибе и в дистальной трети поперечной ободочной кишки, в остальных случаях допустимо селективное лигирование ее левой ветви. При локализации опухоли в средней трети сигмовидной кишки радикальной операцией является резекция сигмовидной ободочной кишки с лигированием нижней брыжеечной артерии. При локализации опухоли в дистальной трети сигмовидной ободочной кишки радикальной операцией является резекция сигмовидной ободочной кишки с лигированием нижней брыжеечной артерии непосредственно под уровнем отхождения левой ободочной артерии.

При локализации неосложненной опухоли в ободочной кишке необходимо формирование первичного анастомоза.

Объем радикального хирургического вмешательства не должен различаться при экстренной и плановой операциях при раке ободочной кишки.

При раке ободочной кишки, осложнённом кишечной непроходимостью, возможно выполнение обструктивной резекции, разгрузочной кишечной стомы или формирование первичного межкишечного анастомоза с превентивной кишечной стомой или без неё.

В ряде случаев возможна эндоскопическая декомпрессия толстой кишки путем стентирования с отсроченным проведением хирургического вмешательства.

9.5.3. При распространении опухоли ободочной 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.

9.5.4. 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.

9.5.5. При нерезектабельных опухолях ободочной кишки и/или множественных нерезектабельных метастазах в отдаленных органах при осложненном течении показано выполнение симптоматических операций (формирование обходного анастомоза, колостомы).

9.5.6. При наличии локорегионарного рецидива опухоли предпочтительно ее хирургическое удаление, при нерезектабельности – химиолучевое лечение. Целесообразность последующего специального лечения определяется консилиумом врачей в составе: врача-онколога-хирурга, врача-радиационного онколога, врача-онколога.

9.5.7. Послеоперационная лучевая терапия в случае хирургического лечения R1-2, а также распространение рака ободочной кишки на стенки живота 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.

9.5.8. Адьювантная 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.

**9.6. Схемы лечения пациентов с раком ободочной кишки в зависимости от стадии заболевания.**

9.6.1. 0 стадия.

Хирургическое лечение:

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 9.1).

\*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. 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.

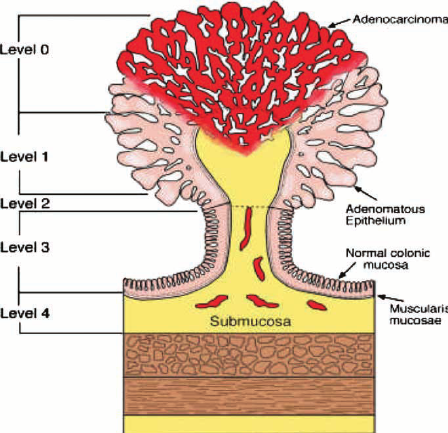


Рисунок 9.1 – Стадирование по Haggitt малигнизированных полипов на ножке толстой кишки

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 9.2). 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.

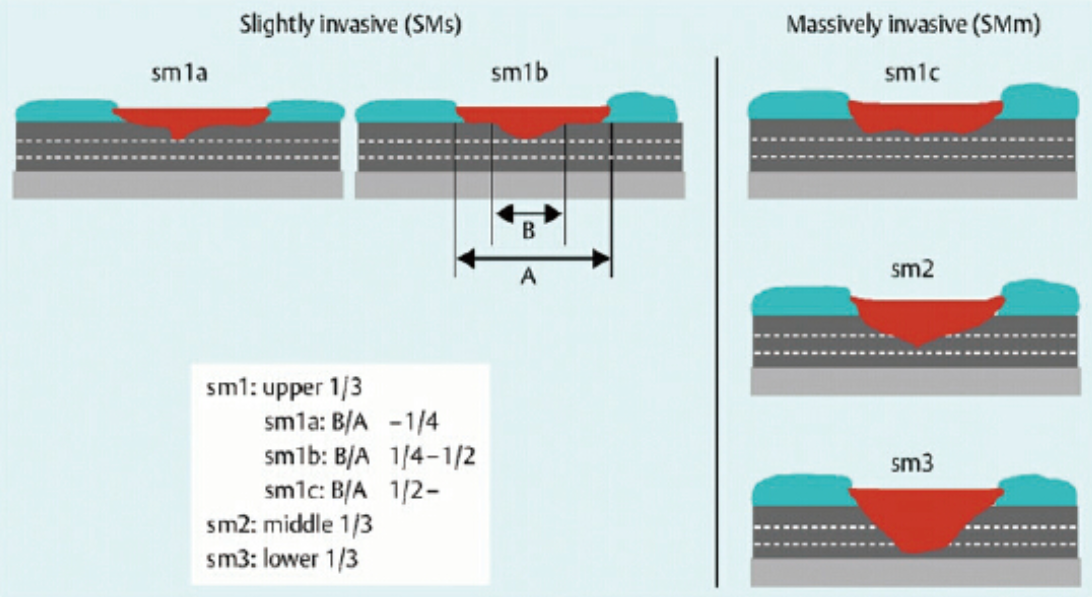


Рисунок 9.2 – Глубина инвазии в подслизистый слой для неполиповидных опухолей

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 ободочной кишки.

9.6.2. I стадия

Эндоскопическое удаление опухоли (критерии смотри выше п. 9.6.1)

Резекция ободочной кишки.

9.6.3. II стадия

Резекция ободочной кишки;

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

9.6.4. III стадия

Резекция ободочной кишки;

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

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

9.6.4.1.1. 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. Интервал между курсами 4 недели.

9.6.4.1.2. 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.

9.6.4.1.3. 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.

9.6.4.1.4. 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.

9.6.5. IV стадия

9.6.5.1. Резекция ободочной кишки при:

резектабельной опухоли;

осложненном течении (кровотечение, перфорация);

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

9.6.5.2. Тактика лечения пациентов метастатическим раком ободочной кишки 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.

9.6.5.3. 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.

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

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

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

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

9.6.5.5.3. 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

9.6.5.5.4. 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.

9.6.5.5.5. 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.

9.6.5.6. 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).

9.6.5.7. 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.

9.6.5.8. Симптоматическое лечение.

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

9.7.1. Режим наблюдения:

первый – второй годы – 1 раз в 6 месяцев;

третий – пятый – 1 раз в год.

9.7.2. 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 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);

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

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.

**АППЕНДИКС (С 18.1)**

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

Классификация применима только для аденокарцином. Должно быть гистологическое подтверждение заболевания, кацриномы должны быть разделены на муцинозные и немуцинозные аденокарциномы. Нейроэндокринные опухоли классифицируются отдельно.

Карциноиды с бокаловидными клетками классифицируются согласно схемы карцином.

Стадирование имеет особую важность для муцинозных опухолей.

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).

Региональными лимфатическими узлами являются подвздошно-ободочные.

9.8.1. Т – первичная опухоль.

Тх – первичная опухоль недоступна оценке.

Т0 – нет признаков первичной опухоли.

Tis – слизистая опухоль аппендикса низкой степени злокачественности (LAMN) – определяемое как включение бесклеточной слизи или слизистого эпителия, которые могут распространяться на мышечную пластинку слизистой оболочки.

Т1 – опухоль врастает в подслизистую основу.

Т2 – опухоль врастает в мышечную оболочку.

Т3 – опухоль врастает в субсерозный слой или брыжейку червеобразного отростка.

Т4 – опухоль перфорирует висцеральную брюшину, включая муцинозные опухоли брюшины или бесклеточный муцин на серозной оболочке аппендикса или брыжейки аппендикса и/или напрямую поражает другие органы или структуры.

Т4а – опухоль перфорирует висцеральную брюшину, включая муцинозные опухоли брюшины или бесклеточный муцин на серозной оболочке аппендикса или брыжейки аппендикса.

Т4b – опухоль непосредственно врастает в другие органы или структуры.

Примечание:

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.

Прямая инвазия при Т4b включает инвазию других сегментов кишки, инвазию подвздошной кишки.

Опухоль, 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.

Слизистое новообразование низкой степени, ограниченное аппендиксом (**LAMN – low grade appendiceal mucinous neoplasm**) с вовлечением субсерозного слоя или поверхности серозной оболочки (висцеральной брюшины) должна быть классифицирована как Т3 или Т4а соответственно.

9.8.2. N – регионарные лимфатические узлы.

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 депозиты\* в субсерозе или неперитонизированной периректальной кетчатке без метастазов в регионарных лимфоузлах.

N2 – метастазы в 4 или более регионарных лимфоузлах.

Примечание:\*Перитуморозныеопухолевые 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).

Если сосудистая стенка идентифицируется при окраске гематоксиолином и эозином, окраске эластических волокон или другими красителями, это следует классифицировать как венозная инвазия (V1/2) или лимфатическая инвазия (L1). Аналогично, если определяются нервные структуры, изменения следует рассматривать как периневральную инвазию (Pn1).

9.8.3. М – отдаленные метастазы.

М0 – отдаленные метастазы не определяются.

М1 – имеются отдаленные метастазы.

М1а – только интраперитонеальный бесклеточный муцин.

М1b – только интраперитонеальные метастазы, включающий слизистый эпителий.

M1c – метастазы вне брюшины

9.8.4. 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.

9.8.5. Группировка по стадиям (таблица 9.5)

Таблица 9.5

Группировка по стадиям для рака аппендикса

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Стадия 0 | Tis, Tis(LAMN) | 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 Т | N1, N2 | M0 |
| Стадия IIIA | T1, T2 | N1 | M0 |
| Стадия IIIB | T3, T4 | N1 | M0 |
| Стадия IIIC | Любая Т | N2 | M0 |
| Стадия IV | Любая Т | Любая N | М1 |
| Стадия IVA | ЛюбаяТ | Любая N | M1a, M1b G1 |
| Стадия IVB | ЛюбаяТ | Любая N | M1b G2, G3, GX |
| Стадия IVС | ЛюбаяТ | Любая N | M1с. Любая G |

**Диагностические мероприятия (см. рак ободочной кишки).**

**Общие принципы лечения (см. рак ободочной кишки).**

**При морфологическом подтверждении диагноза показано хирургическое лечение в объеме правосторонней гемиколонэктомии.**

**В случае установления диагноза после ранее выполненной аппендэктомии тактика лечения определяется консилиумом с учетом данных проведенного обследования.**

**Наблюдение, сроки и объем обследования (см. рак ободочной кишки).**