

**Гусейнов А.З., Блинцов В.М.,
Бобков М.С., Гусейнов Т.А.**

ОПУХОЛИ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ И ЗАБРЮШИННОГО ПРОСТРАНСТВА



Учебное пособие

Тула, 2022

Гусейнов А.З., Блинцов В.М., Бобков М.С., Гусейнов Т.А. Опухоли органов брюшной полости и забрюшинного пространства: учебное пособие. Тула: Издательство ТулГУ, 2022, 250 с.

ISBN 5-7679-0221-6

В учебном пособии рассматриваются все современные аспекты изучения опухолей органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Приведены подробные данные по определению, этиологии и патогенезу, классификации, диагностике, дифференциальной диагностике и современному лечению таких заболеваний как рак желудка, рак ободочной и прямой кишки, как лактостаз, мастит, фиброзно-кистозная мастопатия, кисты, внутрипротоковая папиллома, гинекомастия, доброкачественные опухоли и рак.

В конце работы приводится список современной литературы по изучаемым разделам.

Для студентов старших курсов медицинских вузов, клинических ординаторов, врачей: онкологов, хирургов и других специальностей.

Рецензенты: д-р мед. наук, проф. М.Э. Соколов,
д-р мед. наук, проф. С.Ю. Никуленков

© А.З. Гусейнов, В.М. Блинцов, М.С. Бобков, Т.А. Гусейнов,
2022

© Издательство «Тульский государственный университет», 2022

ВВЕДЕНИЕ

В данном учебном пособии подобно рассматриваются онкологическая патология органов брюшной полости и забрюшинного пространства: рак желудка, рак ободочной и прямой кишки, рак печени и поджелудочной железы, неорганические опухоли забрюшинного пространства.

При написании данного труда использованы самые последние достижения отечественной и мировой онкологии. За основу оформления учебного пособия взят материал из отечественных клинических рекомендаций 2020-22 г.г., данные монографий, клинических руководств, научных публикаций и медицинских диссертаций, материал лекций, семинаров, симпозиумов и конференций.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ – аланинаминотрансфераза
АПХТ – адьювантная полихимиотерапия
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АФП – альфа-фетопротеин
БРВ – безрецидивная выживаемость
БДУ – без дополнительных условий
ВБП – время без прогрессирования
в/в – внутривенный(но)
ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
ГИСО – гастроинтестинальная стромальная опухоль
ГЦР – гепатоцеллюлярный рак
ГЭ – гастрэктомия
ДПК – двенадцатиперстная кишка
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЗНО – злокачественное новообразование
ЗНС – забрюшинная неорганическая саркома
ЗФГ – злокачественная фиброзная гистиоцитома
ИГХ – иммуногистохимия
ИГХ исследование – иммуногистохимическое исследование
КРР – колоректальный рак
КТ – компьютерная томография
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛМС – лейомиосаркома
ЛС – липосаркома
ЛТ – лучевая терапия
ЛУ – лимфатический(е) узел(ы)
ЛФК – лечебная физическая культура
МИ – митотический индекс
МКА (МКАТ) – моноклональные антитела (код АТХ-классификации: L01XC)

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра

МОВ – медиана общей выживаемости

МРТ – магнитно-резонансная томография

МРХПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НАПХТ – неoadьювантная полихимиотерапия

НП – нутритивная поддержка

ОВ – общая выживаемость

ОСТ – оптимальная симптоматическая терапия

ПЖП – пищеводно-желудочный переход

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография, ассоциированная с КТ

РЖ – рак желудка

РОД – разовая очаговая доза

РОК – рак ободочной кишки

РПК – рак прямой кишки

РПЖ – рак поджелудочной железы

РЖП – рак желчного пузыря

РЧА – радиочастотная абляция

РХПГ – ретроградная холангиопанкреатография

РЭА – раково-эмбриональный антиген

СМТ – саркома мягких тканей

СНННН – смешанное нейроэндокринное-нечайроэндокринное новообразование

СОД – суммарная очаговая доза

СТСАЕ – общие терминологические критерии неблагоприятных эффектов

ТАХЭ – трансартериальная химиоэмболизация

ТКИ – тирозинкиназные ингибиторы

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФДТ – фотодинамическая терапия

ФУ – фторурацил

ХГ – хорионический гонадотропин

ХЛТ – химиолучевая терапия

ХТ – химиотерапия

ХЦР – холангиоцеллюлярный рак

ЧЧХС – чрескожная чреспеченочная холангиостомия

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭКГ – электрокардиография

AASLD (American association for the study of liver disease) – Американская ассоциация по изучению заболеваний печени

AJCC (American joint committee on cancer) – Американский объединенный комитет по раку

APACHE-II (acute physiology and chronic health evaluation) – шкала оценки острых физиологических расстройств и хронических нарушений состояния

BCLC (Barcelona clinic liver cancer (classification)) – Барселонская система стадирования рака печени

CIS – карцинома in situ

CPS (combined positives core) – комбинированный показатель позитивности

CTCAE (common terminology criteria for adverse events) – общие терминологические критерии неблагоприятных эффектов

D0–3 – объем лимфодиссекции

3DCRT (three-dimensional conformal radiation therapy) – трехмерная конформная лучевая терапия

EASL (The European association for the study of the liver) – Европейская ассоциация по изучению печени

EBER (EBV-early transcripts) – ранние EBV-транскрипты

ECL (enterochromaffin-like) – энтерохромоаффиноподобный

ECOG (Eastern cooperative oncology group) – Восточная объединенная группа онкологов

ECOG PS (Eastern cooperative oncology group performance status) – шкала оценки общего состояния пациента, разработанная Восточной объединенной онкологической группой

EGFR (epidermal growth factor receptor) – рецептор эпидермального фактора роста

EMEA (Europe, the Middle East and Africa) – регион, включающий в себя Европу, Ближний Восток и Африку

EMR – эндоскопическая резекция слизистой оболочки желудка en bloc – удаление элементов опухоли единым блоком

ESD – эндоскопическая резекция слизистой оболочки желудка с диссекцией подслизистого слоя

FDA (food and drug administration) – управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов

HIPEC (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy) – внутрибрюшинная гипертермическая химиотерапия

IMRT (intensity-modulated radiation therapy) – модулированная по интенсивности лучевая терапия

KIT (proto-oncogene receptor tyrosine kinase) – рецептор стволового фактора роста

LI-RADS (liver imaging reporting and data system) – система отчетов и данных о визуализации печени

MSI (microsatellite instability) – микросателлитная нестабильность

MSI-H – микросателлитная нестабильность высокого уровня

MSS – микросателлитная стабильность

PIPAC (pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy) – аэрозольная внутрибрюшинная химиотерапия под давлением

PDGFRA (platelet-derived growth factor receptor A) – рецептор А тромбоцитарного фактора роста

PD1/PD-L1 (programmed cell death 1/programmed cell death 1 ligand) – мембранный белок запрограммированной смерти клеток/его лиганд

p.o (per os) – внутрь (перорально)

RECIST (response evaluation criteria in solid tumors) – критерии ответа солидных опухолей на терапию

mRECIST (modified response evaluation criteria in solid tumors) – модифицированные критерии оценки ответа солидных опухолей на лечение

SDHB – субъединица В сукцинатдегидрогеназы

TNM (tumor, nodus и metastasis) – международная классификация стадий развития раковых опухолей

Tumor budding – опухолевое «почкование»

UICC (Union for international cancer control) – Международный союз по борьбе с раком

VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor) – рецептор фактора роста эндотелия

VMAT (volumetric modulated arc therapy) – объемно-модулированное облучение

WT (wild type) – дикий тип

Глава 1.

РАК ЖЕЛУДКА

Рак желудка (РЖ) – гетерогенная группа злокачественных эпителиальных опухолей, исходящих из клеток слизистой оболочки желудка.

Этиология и патогенез

РЖ – полиэтиологическое заболевание, которое развивается под воздействием и при взаимодействии внешних и внутренних факторов. РЖ кишечного типа и РЖ диффузного типа имеют различный патогенез и факторы риска.

Оценка факторов риска позволяет осуществлять профилактику заболевания, а также выявлять группы риска, в которых необходимо проводить мероприятия по профилактике и ранней диагностике РЖ.

В качестве основных факторов выделяют следующие:

1. *Наследственность.*

Выделяют следующие наследственные раки и наследственные синдромы повышенного риска развития РЖ:

а) *наследственный диффузный РЖ.* Аутосомно-доминантный синдром, при котором имеются мутации в гене CDH1, обеспечивающем клеточную адгезию за счет молекулы E-кадгерина. Приводит к развитию перстневидно-клеточного рака, который обнаруживается в 30-50% случаев. Риск развития РЖ к 80 годам достигает 67% для мужчин и 83% для женщин, средний возраст выявления РЖ – 37 лет;

б) *синдром Линча* (наследственный неполипозный рак толстой кишки, ННРТК). Риск развития РЖ – от 1 до 13%;

в) *синдром ювенильного полипоза.* – аутосомно-доминантное генетическое заболевание, характеризующееся появлением множественных ювенильных полипов в желудочно-кишечном тракте. Риск развития РЖ достигает 21%;

г) *синдром Пейтца–Еггерса* – это редко встречающийся гамартомный гастроинтестинальный полипоз генетического происхождения. Риск развития РЖ достигает 29%;

д) *семейный аденоматозный полипоз* – аутосомно-доминантный синдром предрасположенности к опухолям, вызванный унаследованными мутациями в гене APC. Характеризующихся развитием неоплазий желудочно-кишечного тракта с высоким риском развития злокачественной опухоли, в том числе и внекишечной локализации. Риск развития РЖ при нем составляет 1-2%.

2. Инфицирование *Helicobacter pylori*.

3. Вредные привычки – курение. У курящих, по сравнению с некурящими, риск развития РЖ выше в 1,5 раза.

4. Алиментарные факторы: алкоголь, злоупотребление соленой, жареной, консервированной, маринованной, насыщенной пряностями пищей; употребление продуктов, зараженных микотоксинами; дефицит поступления микроэлементов и витаминов.

Внимание: В связи с достижениями современной противоязвенной терапии язвенная болезнь и язва желудка большинством авторов не включены в рубрику предраковых заболеваний!

Фоновые заболевания: хронический атрофический гастрит; аденоматозные полипы желудка; пернициозная анемия; оперированный желудок (не по поводу рака); болезнь Менетрие (гипертрофическая гастропатия, гиперпластический гиганто-складочный гастрит).

Предраковые поражения и ранний рак желудка

Хронический атрофический гастрит и кишечная метаплазия являются предраковыми состояниями, поскольку они создают риск развития РЖ и представляют собой фон, на котором могут возникать дисплазия и аденокарцинома.

Традиционно выделяют *предраковые состояния и предраковые изменения*.

Под *предраковыми состояниями* понимают заболевания, существенно повышающие риск возникновения рака, под *предраковыми изменениями* – такие изменения тканей органа, при которых возникновение рака вероятно.

К *предраковым состояниям* относятся атрофический гастрит и кишечная метаплазия, ассоциированные с инфекцией *H.pylori* или аутоиммунные, состояния после операции на желудке, болезнь Менетрие.

К *предраковым поражениям* относят интраэпителиальную неоплазию/дисплазию/ аденому.

Эрадикация *H. pylori* способствует купированию проявлений хронического неатрофического гастрита и может привести к частичной регрессии атрофического гастрита и снижает риск развития РЖ.

Эпидемиология

РЖ, являясь одной из самых распространенных злокачественных опухолей человека, занимает 5-е место в структуре заболеваемости в РФ и 3-е в структуре смертности от злокачественных новообразований.

В 2021 г. в РФ зарегистрировано 28806 больных с впервые в жизни установленным диагнозом РЖ. Из них имели I ст. – 14,4%, II ст. – 23,8%, III ст. – 20,7%, IV ст. – 40,0%, стадия не установлена – 1,1%.

Диагноз подтвержден морфологически у 96,8% пациентов.

Летальность на первом году с момента установления диагноза РЖ составила 43,3%.

Отмечается географическая гетерогенность заболеваемости с максимальным уровнем в Японии, России, Чили, Корее, Китае, минимальным – в США, Австралии, Новой Зеландии.

Мужчины заболевают в 1,3 раза чаще женщин, пик заболеваемости приходится на возраст 65 лет.

Особенности кодирования заболевания по Международной статистической классификации болезней (МКБ-10)

Злокачественное новообразование (ЗНО) желудка (C16):

C16.1 – ЗНО дна желудка

C16.2 – ЗНО тела желудка

C16.3 – ЗНО преддверия привратника

C16.4 – ЗНО привратника

C16.5 – ЗНО малой кривизны желудка неуточненной части

C16.8 – ЗНО большой кривизны желудка неуточненной части

C16.8 – Поражение желудка, выходящее за пределы вышеуказанных областей

C16.9 – ЗНО желудка неуточненной локализации.

Классификация

Международная гистологическая классификация эпителиальных опухолей и прединвазивных процессов (ВОЗ, 2019) с кодами МКБ-О:

Доброкачественные эпителиальные опухоли и прединвазивные процессы

8148/0 Железистая интраэпителиальная опухоль низкой степени

8148/2 Железистая интраэпителиальная опухоль высокой степени

8213/0 Зубчатая дисплазия низкой степени

8213/2 Зубчатая дисплазия высокой степени

Дисплазия кишечного типа

Дисплазия ямочного типа (желудочного типа)

Дисплазия желудочных крипт

8144/0 Аденома кишечного типа низкой степени

8144/2 Аденома кишечного типа высокой степени

Спорадическая желудочная аденома кишечного типа

Синдромная желудочная аденома кишечного типа

8210/0 Аденоматозный полип с дисплазией низкой степени

8210/2 Аденоматозный полип с дисплазией высокой степени

Злокачественные эпителиальные опухоли

8140/3 Аденокарцинома БДУ

8211/3 Тубулярная аденокарцинома

8214/3 Parietalноклеточный рак

8255/3 Аденокарцинома смешанного строения

8260/3 Папиллярная аденокарцинома БДУ

8265/3 Микропапиллярный рак БДУ

8430/3 Мукоэпидермоидный рак

8480/3 Слизистая (муцинозная) аденокарцинома

8490/3 Перстневидноклеточный рак

8490/3 Диффузный рак
8512/3 Медуллярный рак с лимфоидной стромой
8576/3 Гепатоидная аденокарцинома
Панетоклеточный рак
8070/3 Плоскоклеточный рак БДУ
8560/3 Железисто-плоскоклеточный рак
8020/3 Недифференцированный рак БДУ
8014/3 Крупноклеточный рак с рабдоидным фенотипом
8022/3 Плеоморфный рак
8033/3 Саркоматоидный рак
8035/3 Рак с остеокластоподобными гигантскими клетками
8976/1 Гастробластома
8240/3 Нейроэндокринная опухоль БДУ
8240/3 Нейроэндокринная опухоль G1
8249/3 Нейроэндокринная опухоль G2
8249/3 Нейроэндокринная опухоль G3
8153/3 Гастринома БДУ
8156/3 Соматостатинома БДУ
8241/3 Энтерохромаффиноклеточный карциноид
8242/3 ECL-клеточный карциноид
8246/3 Нейроэндокринный рак БДУ
8013/3 Крупноклеточный нейроэндокринный рак
8041/3 Мелкоклеточный нейроэндокринный рак
8154/3 Смешанное нейроэндокринное-ненейроэндокринное новообразование (MiNEN)

Гистологическая классификация инвазивного РЖ по Лаурену (P. Laurén) (1965)

1. *Кишечный тип*: аденокарцинома представлена разнокалиберными папиллярными и/или железистыми структурами, а также солидными участками, выраженность слизееобразования значения не имеет значения (прототип – аденокарцинома кишечного типа).

2. *Диффузный тип*: аденокарцинома представлена диффузно растущими клетками с переменным содержанием внутри- и внеклеточного муцина, без формирования железистых, папиллярных или

солидных участков строения; клетки опухоли могут иметь как перстневидную, так и неперстневидную морфологию (прототип – перстневидноклеточный рак).

3. *Смешанный тип*: аденокарцинома представлена различными сочетаниями участков кишечного и диффузного типов.

4. *Неклассифицируемый тип*: к данному типу относятся все виды РЖ, не имеющие морфологических характеристик ни одного из описанных выше типов.

Макроскопическая классификация РЖ

1. «Ранний» РЖ (T1N0–3M0):

- Тип 0 – поверхностные плоские опухоли:
- Тип 0-I – возвышенный (высота опухоли в 2 и более раза превышает толщину слизистой оболочки);
- Тип 0-II – поверхностный:
 - 0-IIa – приподнятый тип;
 - 0-IIb – плоский тип;
 - 0-IIc – углубленный.
- Тип 0-III – изъязвленный (язвенный дефект слизистой оболочки).

2. Распространенный РЖ:

- Тип I – грибовидный или полиповидный;
- Тип II – язвенный с четко очерченными краями (блюдцеобразный);
- Тип III – язвенно-инфильтративный;
- Тип IV – диффузно-инфильтративный;
- Тип V – неклассифицируемые опухоли.

Японская классификация регионарных лимфоузлов желудка.

Стандартную анатомическую номенклатуру лимфатической системы желудка редко используют при лечении пациентов РЖ, поскольку она не отражает последовательность лимфооттока и прогностическую роль метастатического поражения группы лимфоузлов в зависимости от локализации опухоли в желудке. С целью систематизации объемов вмешательства на лимфатической системе удачной

является классификация Японской ассоциации по изучению РЖ (Japanese gastric cancer association, 1998).

В настоящее время обозначение групп лимфоузлов по номерам принято большинством хирургов-онкологов и рекомендовано международным сообществом для классификации объемов лимфодиссекции при РЖ. Принадлежность той или иной группы лимфоузлов к 1, 2 или 3 этапу лимфооттока может меняться в зависимости от локализации опухоли в желудке.

В соответствии с классификацией определяют *объемы лимфодиссекции при РЖ*:

- ◆ D0 – отсутствие лимфодиссекции либо неполное удаление лимфоузлов 1 этапа;

- ◆ D1 (стандартная лимфодиссекция) – удаление лимфоузлов 1 этапа (группы 1-6);

- ◆ D2 (расширенная лимфодиссекция) – удаление лимфоузлов 1 и 2 этапов (перигастральные, лимфоузлы по ходу ветвей чревного ствола и гепатодуоденальной связки, группы 1-11, 12а, 14v);

- ◆ D3 (парааортальная лимфодиссекция) – удаление лимфоузлов 1, 2 и 3 этапов.

Примечания:

а) объем D2-лимфодиссекции варьирует в зависимости от локализации опухоли в желудке и типа хирургического вмешательства (дистальная или проксимальная субтотальная резекция, гастрэктомия);

б) при «раннем» РЖ допускается неполное удаление лимфатических узлов 2 этапа, так называемая лимфодиссекция D1+;

в) удаление 13, 14а, 15 групп лимфоузлов (ЛУ) не входит в объем D3- лимфодиссекции в связи с крайне неблагоприятным прогнозом при их метастатическом поражении;

г) согласно TNM-классификации UICC поражение лимфоузлов 3 порядка классифицируется как M1.

Стадирование РЖ по системе TNM (8-е изд., 2017)

Стадирование РЖ основывается на результатах клинического обследования (сTNM). При отсутствии отдаленных метастазов оконча-

тельная стадия устанавливается после операции по результатам гистологического исследования операционного материала (pTNM), при котором должны быть оценены следующие параметры:

1) глубина инвазии опухоли в стенку желудка и выход за ее границы (категория T);

2) количество удаленных лимфоузлов и количество лимфоузлов, пораженных метастазами (категория N); для определения N необходимо исследовать не менее 16 удаленных лимфоузлов.

Когда опухоль оценивают во время или сразу после комбинированного или комплексного лечения, значения категорий cTNM или pTNM сопровождаются префиксом «у». Значения усTNM или урTNM характеризуют распространенность опухоли на момент исследования.

При вовлечении в опухолевый процесс зоны пищеводно-желудочного перехода (ПЖП) аденокарциному, центр которой расположен на 2-5 см ниже анатомической границы ПЖП (III тип по Зиверту), классифицируют и лечат как РЖ. Если центр аденокарциномы, вовлекающей зону ПЖП, расположен на уровне зубчатой линии, т.е. в пределах 2 см ниже и 1 см выше анатомической границы ПЖП (II тип по Зиверту), или в нижней трети пищевода выше анатомической границы ПЖП в пределах 1-5 см (I тип по Зиверту), процесс классифицируют и лечат как рак пищевода.

Тактика лечения локализованных форм аденокарциномы кардиоэзофагеального перехода I и II типов по Зиверту аналогична тактике лечения рака пищевода, лечение диссеминированных и метастатических форм – аналогично лечению диссеминированного РЖ.

TNM-классификация AJCC (8-е изд., 2017)

T – характеристика первичной опухоли, т.е. максимальная глубина инвазии опухоли в стенку желудка:

Tx – первичная опухоль не может быть оценена.

T0 – данных о наличии первичной опухоли не выявлено.

Tis – карцинома in situ (опухоль в пределах слизистой оболочки без инвазии собственной пластинки) /тяжелая дисплазия.

T1 – опухоль захватывает собственную пластинку или мышечную пластинку слизистой оболочки, подслизистый слой.

T1a – опухоль захватывает собственную пластинку или мышечную пластинку слизистой оболочки.

T1b – опухоль захватывает подслизистый слой.

T2 – опухоль захватывает мышечный слой.

T3 – опухоль захватывает субсерозную оболочку без инвазии в висцеральную брюшину или прилежащие структуры; к опухолям этой группы относятся также опухоли с инвазией желудочно-ободочной и желудочно-печеночной связки, большого и малого сальников без поражения висцеральной брюшины, покрывающей эти структуры; при наличии опухолевой перфорации брюшины, покрывающей связки желудка или сальник, опухоль классифицируется как T4.

T4 – опухоль распространяется на серозную оболочку (висцеральная брюшина) или соседние структуры (интрамуральное распространение опухоли на 12-перстную кишку (ДПК) или пищевод не считается распространением на соседние структуры, но используются для характеристики «Т» в случае максимальной глубины инвазии в любой из этих областей).

T4a – опухоль распространяется на серозную оболочку (висцеральная брюшина).

T4b – опухоль распространяется на соседние структуры, такие как селезенка, поперечная ободочная кишка, печень, диафрагма, поджелудочная железа, передняя брюшная стенка, надпочечник, почка, тонкая кишка, забрюшинное пространство.

N – характеристика регионарных лимфоузлов (для оценки pN необходимо удаление и исследование не менее 16 лимфоузлов).

Nx – регионарные лимфоузлы не могут быть оценены.

N0 – нет метастазов в регионарных лимфоузлах.

N1 – поражение 1-2 регионарных лимфоузлов.

N2 – поражение 3-6 регионарных лимфоузлов.

N3 – поражение 7 и более регионарных лимфоузлов:

N3a – поражение 7-15 регионарных лимфоузлов

N3b – поражение 16 и более регионарных лимфоузлов

M – характеристика отдаленных метастазов

Mx – наличие отдаленных метастазов установить невозможно

M0 – отдаленные метастазы отсутствуют

M1 – наличие отдаленных метастазов или наличие опухолевых клеток в смывах/биоптатах с брюшины.

Группировка по стадиям согласно 8-й ред. AJCC (2017) представлена в табл. 1.

*Таблица 1. Стадирование РЖ по системе TNM (8-я ред., 2017)
клиническое*

<i>Стадия</i>	<i>cT</i>	<i>cN</i>	<i>cM</i>
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T1	N1, N2, N3	M0
	T2	N1, N2, N3	M0
IIB	T3	N0	M0
	T4a	N0	M0
III	T3	N1, N2 или N3	M0
	T4a	N1, N2 или N3	M0
IVA	T4b	Любое N	M0
IVB	Любое T	Любое N	M1

патоморфологическое

<i>Стадия</i>	<i>pT</i>	<i>pN</i>	<i>pM</i>
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIB	T1	N3a	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0

	T4a	N0	M0
IIIA	T2	N3a	M0
	T3	N2	M0
	T4a T4b	N1 или N2 N0	M0
IIIB	T1	N3b	M0
	T2	N3b	
	T3 T4a	N3a N3a	M0
	T4b	N1 или N2	M0
IV	Любое T	Любое N	M1

после неoadъювантной терапии

<i>Стадия</i>	<i>ypT</i>	<i>ypN</i>	<i>ypM</i>
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
II	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
III	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
	T4b	N0	M0
	T4b	N1	
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
	T4b	N2	M0
	T4b	N3	
	T4a	N3	

IV	Любое T	Любое N	M1
----	---------	---------	----

Клиника

Клинические симптомы при РЖ можно разделить на симптомы общего характера (общая слабость, прогрессирующее похудание, ухудшение аппетита, тошнота, анемия, боли в эпигастральной области) и симптомы, обусловленные локализацией, формой роста опухоли, метастазированием.

При локализации опухоли в кардиоэзофагеальном отделе возникает дисфагия, при раке антрального отдела желудка с пилоростенозом – тошнота и рвота съеденной пищей.

Диффузно-инфильтративный рак, приводящий к уменьшению объема желудка, сопровождается чувством переполнения после приема небольшого объема пищи.

При прорастании опухоли в поперечную ободочную кишку возникают вздутие живота, урчание в животе, задержка стула.

Изъязвленный рак чаще осложняется кровотечением и перфорацией с развитием перитонита.

Характер боли свидетельствует о прорастании в органы: при прорастании опухоли в поджелудочную железу – характерны опоясывающие боли, при прорастании опухоли в диафрагму – схожие со стенокардией боли.

Выделяют симптомы, обусловленные метастазами и поражением органов: метастаз Вирхова, метастаз в пупок (метастаз сестры Джозеф), желтуха, асцит и другие.

ДИАГНОСТИКА

Критерии установления диагноза/состояния:

- 1) данные анамнеза;
- 2) данные физикального обследования и инструментального исследования;
- 3) данные патологоанатомического исследования.

Жалобы и анамнез

Специфических жалоб больные, особенно на ранних этапах заболевания при РЖ не предъявляют. Жалобы больного могут соответствовать проявлениям различных заболеваний желудка (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и т.д.).

Проводят тщательный сбор жалоб и анамнеза у всех пациентов с предполагаемым диагнозом РЖ с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения.

Физикальное обследование

У всех пациентов с диагнозом РЖ проводят тщательное физикальное обследование, включая оценку общего состояния по шкале ECOG и оценку нутритивного статуса пациента по шкале NRS-2002 с целью определения тактики сопроводительной терапии и программы нутритивной поддержки.

Проводится физикальное обследование, включающее общий и местный осмотр: пальпацию живота, зон регионарных лимфоузлов, ректальное исследование, осмотр гинеколога у женщин.

Лабораторная диагностика

Всем пациентам с подозрением или диагнозом РЖ выполняют общий (клинический) анализ крови развернутый и анализ крови биохимический общетерапевтический, коагулограмму (ориентировочное исследование системы гемостаза), общий (клинический) анализ мочи.

Развернутые клинический и биохимический анализы крови, исследование свертывающей системы крови, анализ мочи выполняются перед планированием любого метода лечения.

У пациентов, получающих химиотерапию (ХТ), перед каждым курсом выполняются клинический и биохимический анализы крови, остальные – по показаниям.

Инструментальная диагностика

Пациентам с диагнозом РЖ выполняют *эзофагогастро-дуоденоскопию (ЭГДС)* с мультифокальной биопсией опухоли с це-

лью определения локализации первичной опухоли в желудке и морфологической верификации процесса.

ЭГДС позволяет непосредственно визуализировать опухоль, определить ее размеры, локализацию и макроскопический тип, оценить угрозу осложнений (кровотечение, перфорация), а также получить материал для морфологического исследования.

Для получения достаточного количества материала требуется выполнение 6-8 биопсий стандартными эндоскопическими щипцами.

При подслизистом инфильтративном росте опухоли возможен ложноотрицательный результат биопсии, что требует повторной глубокой биопсии.

У пациентов, получающих паллиативную лекарственную терапию, ЭГДС выполняется по клиническим показаниям с целью оценки эффективности терапии.

Эффективность ЭГДС возрастает при использовании современных технологий эндоскопической визуализации (увеличительной эндоскопии, узкоспектральной визуализации, хромоэндоскопии, флуоресцентной диагностики).

Эндоскопия высокой четкости с хромоэндоскопией лучше, чем только эндоскопия высокой четкости для диагностики предраковых состояний желудка и ранних опухолевых поражений.

Выполняют эндоскопическое УЗИ – *эндосонографию* желудка. Эндосонография, выполняемая до начала лечения, позволяет определить глубину инвазии опухоли (символ T) и наличие патологически измененных или увеличенных вовлеченных лимфоузлов (N-стадия), также прораствание опухоли в соседние структуры.

Данный метод имеет особое значение при «раннем» РЖ (сTcis-T1aN0M0), когда точное определение глубины инвазии и распространенности процесса позволяет планировать органосохранное лечение: эндоскопическую резекцию слизистой оболочки желудка (EMR) или эндоскопическую резекцию слизистой оболочки желудка с диссекцией подслизистого слоя (ESD).

Проводится *рентгеноскопия* пищевода, желудка, ДПК при распространении опухоли на пищевод и/или ДПК для планирования дос-

тупа и объема операции или при наличии симптомов опухолевого стеноза.

Информативно *полипозиционное рентгеноконтрастное исследование*, что позволяет определить локализацию и протяженность опухолевого поражения, выявить распространение на пищевод и ДПК, оценить выраженность и протяженность стеноза.

Рентгенологическое исследование обладает высокой эффективностью при диффузно-инфильтративном РЖ, когда из-за подслизистого роста результаты биопсии могут быть отрицательными.

Что касается выполнения рентгенографии при раннем РЖ, то она обладает довольно низкой информативностью.

С целью первичной оценки распространенности РЖ выполняют *УЗИ надключичных зон* и при невозможности своевременного выполнения *КТ/МРТ брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза*.

Трансабдоминальное УЗИ позволяет выявлять метастатическое поражение печени, увеличение перигастральных и забрюшинных лимфоузлов, яичников, асцит, а также прорастание опухоли за пределы стенки органа и вовлечение соседних структур.

Достоинства метода – неинвазивный характер, простота и доступность исследования, однако данные УЗИ не являются решающими в определении тактики лечения.

Всем пациентам с диагнозом РЖ выполняют *КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза* с внутривенным (в/в) и пероральным контрастированием для оценки распространенности опухолевого процесса и планирования лечения.

КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза с в/в и пероральным контрастированием является стандартом уточняющей диагностики при РЖ в большинстве развитых стран.

КТ, как и МРТ позволяет:

- выявить увеличенные перигастральные и парааортальные и лимфоузлы в области чревного ствола.
- оценить распространенность процесса.

– идентифицировать метастазы в легкие, печень, надпочечники и другие органы.

На практике при невозможности своевременного выполнения КТ/МРТ данные исследования могут быть отчасти заменены УЗИ органов брюшной полости, малого таза и рентгенографией грудной клетки в двух проекциях у пациентов в ситуациях, когда выявление метастазов не имеет клинического значения (пациенты с отдаленными метастазами, получающие паллиативную ХТ для оценки динамики процесса).

Пациентам с диагнозом РЖ IV-III стадией проводится *диагностическая лапароскопия* с забором смывов с брюшины для цитологического исследования свободных опухолевых клеток в лаваже и забором материала обнаруженных изменений для патологоанатомического исследования с целью выявления перитонеальной диссеминации и свободных опухолевых клеток в смыве с брюшины.

Таким образом, цитологическое исследование смывов из брюшной полости является обязательным элементом стадирования опухоли.

Выявление опухолевых клеток в смыве из брюшной полости расценивается как M1 и требует соответствующего лечения.

Диагностическая лапароскопия – наиболее информативный метод оценки эффективности ХТ при перитонеальной диссеминации опухоли. Процедура обязательна при тотальном и субтотальном поражении желудка.

С помощью УЗИ оценивают *статус лимфоузлов шеи* с целью оценки распространенности опухолевого процесса при планировании специфического противоопухолевого лечения больным с диагнозом РЖ.

Под контролем УЗИ/КТ выполняют *биопсию* очагов, подозрительных на метастатические, в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения, например, переводит процесс из локализованного в диссеминированный или очаг является единственным проявлением болезни.

Выполняют *ПЭТ/КТ*, при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения – с целью подтверждения М1 и определения показаний к хирургическому лечению или лучевой терапии (ЛТ).

По показаниям проводится *остеосцинтиграфия* при подозрении на метастатическое поражение костной системы. При необходимости данное исследование дополняется *рентгенографией* кости.

При подготовке к хирургическому лечению с целью оценки функционального статуса пациента по показаниям проводят дополнительное обследование: эхокардиографию, холтеровское мониторирование сердечной деятельности, исследование функции внешнего дыхания, УЗДГ нижних конечностей, консультации врача-кардиолога, врача-эндокринолога, врача-невролога и иные диагностические исследования, необходимые для текущей оценки состояния больного.

Другие диагностические исследования

Патологоанатомическое исследование

Больным с диагнозом РЖ после хирургического лечения проводят патологоанатомическое исследование операционного материала. В заключении следует отразить следующие характеристики для определения стадии заболевания и прогноза:

– Гистологический тип опухоли: номенклатура классификации ВОЗ (2019).

– Наличие перстневидных клеток в опухоли: не выявлены / доля перстневидных клеток <50% (аденокарцинома с перстневидно-клеточным компонентом) / перстневидно-клеточный рак.

– Grade (если применимо): указать только одну степень злокачественности: наихудшую (доля наиболее агрессивного компонента должна быть не менее 15% от объема инвазивной опухоли).

– Опухоль прорастает в: собственную пластинку слизистой оболочки/мышечную пластинку слизистой оболочки / подслизистый слой / мышечный слой / субсерозный слой / серозный слой.

– Прорастание в соседние структуры: не выявлено / в селезенку / поперечную ободочную кишку / печень / диафрагму / поджелудочную железу / брюшную стенку / надпочечник / почку / тонкую кишку / забрюшинную клетчатку / иное (указать).

– Прорастание в сальники: не выявлено / большой сальник без прорастания брюшины (и в брюшину сальника) / малый сальник без прорастания брюшины (и в брюшину сальника).

– Распространение опухоли на стенку ДПК: не выявлено / прорастает слизистую оболочку / подслизистый слой / мышечную оболочку / серозную оболочку.

– Распространение на стенку пищевода: не выявлено / прорастает в слизистую оболочку / подслизистый слой / мышечную оболочку / адвентицию.

– Тип по Lauren – кишечный / диффузный / смешанный / неклассифицируемый.

– Проксимальный край резекции – R0 / R1 / R2.

– Дистальный край резекции – R0 / R1 / R2.

– Циркулярный край резекции (только для кардиальных опухолей): расстояние в мм.

– Слизистая оболочка желудка вне опухоли.

– Лимфоваскулярная инвазия.

– Периневральная инвазия.

– Лечебный патоморфоз опухоли.

– Количество исследованных лимфоузлов (исследуется не менее 16 лимфоузлов).

– Количество пораженных лимфоузлов.

– Количество лимфоузлов с микрометастазами или изолированными опухолевыми клетками.

– Лимфоузлы по группам (если были маркированы по группам клиницистом).

Принимая во внимание требования последней классификации ВОЗ (2019), гистологическую градацию аденокарциномы желудка выполняют бинарно, разделяя опухоли на карциномы низкой (low

grade) или высокой (high grade) степени злокачественности, заменив применяемую ранее 4-х ступенчатую схему градации.

Отдельные виды карцином желудка либо всегда имеют единственную (неизменную) степень злокачественности, либо, в связи со значительной редкостью, не имеют ее вовсе. В связи с данными особенностями указывать степень злокачественности в гистологическом заключении для приведенных ниже новообразований необязательно: микропапиллярный рак, перстневидноклеточный рак (G3), медуллярный рак с лимфоидной стромой (G3), гепатоидная аденокарцинома, недифференцированный рак (G4), плеоморфный рак (G4), саркоматоидный рак, рак с остеокластоподобными гигантскими клетками, крупноклеточный рак с рабдоидным фенотипом, гастробластома, крупноклеточный нейроэндокринный рак (G3), мелкоклеточный рак (G3).

В опухолях смешанного строения (напр., MiNEN) степень злокачественности указывается для каждого компонента отдельно. Прогноз заболевания оценивается с учетом наиболее злокачественного компонента опухоли смешанного строения.

Клинико-морфологические особенности злокачественных эпителиальных новообразований желудка

Тубулярная аденокарцинома – наиболее частая разновидность аденокарциномы желудка (45-64% случаев), прогноз которой напрямую ассоциирован со степенью злокачественности опухоли.

Диффузный рак (включая перстневидноклеточный рак) – второй по частоте встречаемости гистологический тип аденокарциномы желудка (20-54%), всегда имеющий низкую дифференцировку и высокую степень злокачественности.

Слизистая (муцинозная) аденокарцинома – частота встречаемости находится в пределах 2,1-8,1%. Генетически данный тип рака отличается от аденокарцином кишечника или диффузного типов (по Лаурену).

Папиллярная аденокарцинома – частота встречаемости не превышает 10%. Несмотря на высокую дифференцировку, опухоль отли-

чается высокой частотой метастатического поражения печени и неблагоприятным прогнозом.

Аденокарцинома смешанного строения – опухоль встречается в 6-22% случаев и состоит не менее чем из двух самостоятельных гистологических вариантов аденокарциномы. Прогноз смешанных аденокарцином менее благоприятен по сравнению с монокомпонентными аналогами.

Медуллярный рак с лимфоидной стромой – аденокарцинома, канцерогенез которой ассоциирован с вирусом Эпштейна–Барр; частота встречаемости медуллярного рака составляет 1-7%. Несмотря на низкую степень дифференцировки, опухоль отличается благоприятным прогнозом. В сомнительных случаях для верификации диагноза рекомендуется применение флюоресцентной *in situ* гибридизации (EBER).

Микропапиллярный рак – как самостоятельная опухоль (а не минорный компонент более частых аденокарцином) встречается сравнительно редко и отличается высокой частотой развития лимфогенных метастазов.

Плоскоклеточный рак, железисто-плоскоклеточный рак – редкие гистологические варианты РЖ, отличаются более агрессивным течением по сравнению с типичной аденокарциномой сходной стадии.

Мукоэпидермоидный рак, панетоклеточный рак, париетальноклеточный рак, гепатоидная аденокарцинома, рак с остеокластоподобными гигантскими клетками, крупноклеточный рак с рабдоидным фенотипом, плеоморфный рак, саркоматоидный (веретенноклеточный) рак – крайне редкие разновидности РЖ. В ряде случаев для верификации диагноза обязательно применение дополнительных морфологических методов исследования.

Недифференцированный (анапластический) рак – является диагнозом исключения и может быть поставлен только при полном исключении аденогенной, плоскоклеточной, нейроэндокринной или иной специализированной дифференцировки опухоли с помощью дополнительных морфологических методов исследования. Опухоль от-

личается более агрессивным течением по сравнению с типичной аденокарциномой сходной стадии.

Гастробластома – крайне редкая бифазная опухоль, ассоциированная с транслокацией MALAT-GLI1 и отличающаяся преимущественным поражением мужчин, молодым возрастом пациентов (медиана – 27 лет). Для постановки диагноза необходимо выявление транслокации MALAT-GLI1. В связи с редкостью выявления, в настоящее время прогноз не может быть определен.

Оценка лечебного патоморфоза

У всех пациентов с диагнозом РЖ, которым перед операцией проводили курсы ХТ и ЛТ, оценивают лечебный эффект (патоморфоз) в операционном материале в соответствии с классификацией Becker К. или Mandard А.М.

В настоящее время в мировой практике отсутствует общепринятая схема оценки лечебного патоморфоза (tumor regression grade, TRG) в карциномах желудка. Тем не менее, экспертная панель ВОЗ предлагает использовать хорошо себя зарекомендовавшие схемы, предложенные Becker К. с соавт. или Mandard А.М. с соавт.

Оценка лечебного эффекта проводится только при исследовании операционного материала и только в инвазивном компоненте остаточной опухоли, для чего требуется тотальное исследование ложа остаточной карциномы.

Дополнительные ИГХ и молекулярно-генетические исследования

С целью определения показаний к таргетной терапии, в случае местнораспространенной неоперабельной или диссеминированной аденокарциномы при исследовании операционного или биопсийного материала проводится:

1) патологоанатомическое исследование белка к рецепторам HER2/neu с применением иммуногистохимических методов или определение амплификации гена HER2 методом флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) для определения показаний к назначению трастузумаба;

2) определение микросателлитных повторов ДНК в биопсийном (операционном) материале методом ПЦР или дефицита репарации неспаренных оснований ДНК для определения показаний к назначению иммунотерапии;

3) определение экспрессии белка PD-L1 ИГХ методом в блоках опухоли для определения показаний к назначению моноклональных антител (ингибиторов рецепторов PD-1). Результат является положительным, если комбинированный показатель позитивности (CPS) ≥ 1 .

CPS – это отношение числа PD-L1 окрашенных клеток (включая опухолевые, лимфоциты, макрофаги) к общему числу опухолевых клеток, умноженное на 100.

ЛЕЧЕНИЕ

Хирургическое лечение

Эндоскопическое лечение «раннего» РЖ (сTis–T1aN0M0)

Лечение «раннего» РЖ (сTis–T1aN0M0) проводят с помощью эндоскопических методов в соответствии с критериями для эндоскопической резекции слизистой оболочки желудка (EMR) и эндоскопической резекции слизистой оболочки с диссекцией подслизистого слоя (ESD).

Важной клинической особенностью «раннего» РЖ является низкая частота лимфогенного метастазирования. Общая частота поражения регионарных лимфоузлов при опухолях категории T1 не превышает 10-15%. При инвазии в пределах слизистого слоя этот показатель составляет около 3%, а при вовлечении подслизистого достигает 20%. При сочетании таких признаков как инвазия в пределах слизистой оболочки, размеры опухоли до 2 см, I, Па-b тип роста, высокая или умеренная степень дифференцировки, метастазы в лимфоузлах практически не встречаются.

Критерии отбора пациентов для EMR или ESD:

- инвазия в пределах слизистой оболочки (включая рак in situ; T1a);

- аденокарцинома высокой или умеренной степени дифференцировки;
- I, IIa–b типы опухоли размером до 2 см без изъязвления;
- отсутствие клинически определяемых (эндосонография, КТ) метастазов в регионарных лимфоузлах.

Показания к эндоскопическому лечению могут быть расширены у пациентов с высоким риском хирургического вмешательства. При планировании эндоскопического лечения выполняют комплексное эндоскопическое обследование с использованием современных методик (КТ, увеличительная эндоскопия, NBI, хромоэндоскопия, эндосонография) для оценки глубины инвазии и определения истинных границ поражения, включая очаги тяжелой дисплазии.

Варианты эндоскопического лечения:

Показано выполнение EMR/ESD при размерах опухоли до 10-15 мм и макроскопическом типе роста 0-IIa.

Показано выполнение ESD при опухолях большей протяженности, но соответствующих критериям отбора пациентов для EMR/ESD.

Подготовка к EMR/ESD больного проводится как к открытой операции.

Наиболее частые осложнения эндоскопического лечения – кровотечение и перфорация. В большинстве случаев кровотечение удается остановить с помощью эндоскопических методов гемостаза. После операции назначают ингибиторы протонной помпы до полного рубцевания образовавшегося дефекта слизистой оболочки.

Проводится патологоанатомическое исследование операционного материала – удаленного фрагмента слизистой оболочки. При обнаружении инвазии опухоли в подслизистый слой, опухолевых клеток по краю резекции, размере опухоли более 2 см, выявлении низкодифференцированных форм или наличии лимфоваскулярной инвазии проводится повторное хирургическое лечение.

Хирургическое лечение при «раннем» РЖ

Проводят хирургическое лечение «раннего» РЖ (cTis-T1aN0M0) у пациентов, не соответствующих критериям отбора для эндоскопи-

ческого лечения или при отсутствии технических возможности для выполнения эндоскопической резекции слизистой оболочки.

При «раннем» РЖ у пациентов, не соответствующих критериям отбора для эндоскопического лечения, проводится хирургическое вмешательство.

Стандартный объем операции при лечении «раннего» рака аналогичен объему при распространенном раке и включает субтотальную резекцию желудка или гастрэктомия с лимфаденэктомией. Учитывая низкую частоту поражения лимфоузлов 2-го порядка, согласно рекомендациям Японской ассоциации по РЖ, адекватным и достаточным объемом лимфаденэктомии при опухолях T1 является удаление перигастральных лимфоузлов, а также лимфоузлов № 7, 8а, 9 (лимфаденэктомия D1+).

Лапароскопическая дистальная субтотальная резекция при «раннем» РЖ не приводит к увеличению частоты послеоперационных осложнений и летальности, и не ухудшает прогноз. Лапароскопическая дистальная субтотальная резекция желудка при «раннем» РЖ проводится как стандартный вариант хирургического лечения наряду с традиционными открытыми вмешательствами.

Хирургическое лечение РЖ при стадии $\geq T1b$

Проводится хирургическое вмешательство при РЖ T1b-4NлюбоеM0.

Противопоказания к хирургическому вмешательству при РЖ – наличие отдаленных метастазов. Операцию в этих случаях выполняют по витальным показаниям пациентам с осложненным течением опухолевого процесса (перфорация, кровотечение, стеноз) в резекционном объеме без лимфодиссекции.

Локальное лечение (хирургическое вмешательство, радиочастотная абляция, стереотаксическая ЛТ) олигометастатической болезни возможно у тщательно отобранных пациентов с хорошим ответом на лекарственную терапию и с возможностью достижения статуса R0 после операции. В случаях прогрессирования заболевания в виде изолированного метастатического поражения яичников проводится их

хирургическое удаление, с предварительным обсуждением тактики на мультидисциплинарном консилиуме.

Непосредственное распространение опухоли на соседние органы и анатомические структуры (печень, поджелудочную железу, ободочную кишку, диафрагму) является показанием к выполнению комбинированных операций.

Планирование и реализация хирургического лечения при РЖ включает несколько этапов: выбор оперативного доступа, выбор объема операции на органе, вмешательство на лимфатических путях (лимфодиссекция), выбор способа реконструкции.

Выбор оперативного доступа

Пациентам с «ранним» РЖ, которым невозможно выполнение EMR/ESD, выполняют хирургическое вмешательство из открытого или лапароскопического доступа.

Одним из оперативных доступов является лапароскопический. Выполнение резекционных вмешательств из лапароскопического доступа при раннем РЖ может быть рассмотрено как стандартная процедура наряду с открытыми вмешательствами при «раннем» дистальном РЖ.

Роль лапароскопического доступа при операциях у пациентов местнораспространенным РЖ исследуется. Выполнение операций из лапароскопического доступа при распространенном РЖ, а также в случаях, когда требуется гастрэктомия, проводится только в медицинских организациях с наличием достаточного оснащения и обученных специалистов.

У пациентов с диагнозом РЖ при выполнении резекции из открытого доступа используют лапаротомный или комбинированный тораколапаротомный доступ, в зависимости от уровня распространения опухоли на пищевод и функционального состояния пациента.

При ограниченных опухолях, вовлекающих розетку кардии и переходящих на дистальный отдел пищевода, может использоваться тораколапаротомный доступ слева либо широкая диафрагмотомия из лапаротомного доступа.

При раке с тотальным поражением желудка и переходом на пищевод или раке тела, распространившимся на проксимальный отдел желудка и пищевод, комбинированный абдоминоторакальный доступ не улучшает отдаленные результаты в связи с ранним метастазированием в брюшной полости. В этих случаях рекомендуется абдоминомедиастинальный доступ (в ряде случаев, при высоком пересечении пищевода, с целью безопасного формирования пищеводнокишечного соустья, возможно применение торакотомии слева по VI межреберью).

При РЖ без вовлечения кардиоэзофагеального перехода и пищевода операцию целесообразно выполнять из срединного лапаротомного доступа.

Выбор объема операции на желудке

Показано выполнение *дистальной субтотальной резекции* желудка при раке антрального отдела желудка при отсутствии очагов тяжелой дисплазии и рака *in situ* в остающейся части (культе) желудка.

Допустимо выполнение дистальной субтотальной резекции у пациентов с низкими функциональными резервами при распространении опухоли на нижнюю треть тела желудка, если она имеет экзофитную или смешанную формы роста (I-II типы по Vogtmann). Лимфоузлы, которые не удаляются при данной операции (левые паракардиальные, узлы в воротах селезенки), при раке нижней трети желудка поражаются крайне редко.

Показано выполнение *проксимальной субтотальной резекции* желудка при раке кардиоэзофагеального перехода, а также при небольших опухолях кардиального отдела или дна желудка экзофитной или смешанной формы роста.

Выполняют *гастрэктомию* – полное удаление желудка с регионарными лимфоузлами – во всех случаях, кроме рака антрального отдела желудка при отсутствии очагов тяжелой дисплазии и рака *in situ* в остающейся части желудка, рака кардиоэзофагеального перехода, а также небольших опухолей кардиального отдела или дна желудка экзофитной или смешанной формы роста.

При резектабельном РЖ типа IV – диффузно-инфильтративном раке (*linitis plastica*), недифференцированных формах рака, синдроме наследственного диффузного РЖ выполняют также гастрэктомию.

Объем радикальной операции при РЖ должен включать:

- удаление единым блоком пораженного желудка (или соответствующей его части) с обоими сальниками, клетчаткой и лимфоузлами регионарных зон;

- пересечение органа на расстоянии не менее 5 см от макроскопически определяемого края опухоли с отграниченным (типы I-II по Borrmann) типом роста и не менее 6-7 см при раке язвенно-инфильтративного и диффузного типов (типы III-IV по Borrmann). Для подтверждения радикальности операции проводится срочное морфологическое исследование краев резекции по линии пересечения органов.

Лимфодиссекция

Радикальное хирургическое лечение РЖ в настоящее время включает и проведение лимфодиссекции (ЛД).

Поражение регионарных лимфоузлов при РЖ – один из ведущих прогностических факторов. Частота лимфогенного метастазирования при РЖ напрямую зависит от глубины инвазии. При опухолях T1 частота поражения лимфоузлов не превышает 10-15%, а при опухолях категории T4b достигает 90%. Наиболее часто при РЖ поражаются лимфоузлы 1 и 2 порядка (№ 1-11) – 15,7 и 20,3% соответственно.

При опухолях желудка T1 адекватным и достаточным объемом ЛД является удаление перигастральных лимфоузлов, а также лимфоузлов № 7, 8а, 9 групп (ЛД D1+).

Стандартным объемом вмешательства на лимфатической системе при РЖ в настоящее время считают удаление лимфоузлов 1 и 2 порядка – ЛД D2. Выполнение парааортальной ЛД (D3) нецелесообразно, поскольку она не улучшает выживаемость пациентов и сопровождается большей частотой послеоперационных осложнений.

В настоящее время набор групп лимфоузлов, удаляемых в процессе ЛД, связывают не с локализацией первичной опухоли в отделе желудка, а с типом операции.

Варианты лимфодиссекции при гастрэктомии:

- D1-ЛД – удаление 1-7 групп лимфоузлов;
- D1+ ЛД – удаление 1-7, 8a, 9, 11p групп лимфоузлов (+110 группы при переходе опухоли на пищевод);
- D2-ЛД – удаление 1-7, 8a, 9, 10, 11p, 11d и 12a групп лимфоузлов (+19, 20, 110 и 111 групп ЛУ при переходе опухоли на пищевод).

Варианты ЛД при дистальной резекции желудка:

- D1-ЛД – удаление 1, 3, 4sb, 5, 6 и 7 групп лимфоузлов;
- D1+ ЛД – удаление 1, 3, 4sb, 5, 6, 7, 8a, 9 групп лимфоузлов;
- D2-ЛД – удаление 1, 3, 4sb, 5, 6, 7, 8a, 9, 11p и 12a групп лимфоузлов.

Варианты ЛД при проксимальной резекции желудка:

- D1-ЛД – удаление 1, 2, 3a, 4sb, 4sa и 7 групп лимфоузлов;
- D1+ ЛД – удаление 1, 2, 3a, 4sb, 4sa и 7 групп ЛУ, а также лимфоузлов 8a, 9 и 11p групп (+110 группы ЛУ при переходе опухоли на пищевод);
- D2-ЛД – не предусмотрена.

Выполнение во всех случаях спленэктомии при РЖ в настоящее время признано нецелесообразным, поскольку не оказывает влияния на прогноз, повышает частоту осложнений и летальность.

При хирургическом лечении РЖ выполняют спленэктомию при:

- непосредственном распространении опухоли на селезенку;
- локализации Т3-4 опухоли на задней стенке и большой кривизне верхней трети тела желудка;
- интраоперационной травме;
- наличии определяемых метастазов в лимфоузлах ворот селезенки; инвазии опухолью хвоста поджелудочной железы и селезеночных сосудов.

Комбинированное лечение РЖ при отсутствии отдаленных метастазов

У пациентов с диагнозом РЖ проводят комбинированное лечение по одному из вариантов:

- 1) *при $cT \geq 2$ Любое $M0$* – периоперационная ХТ;

2) в случае начала лечения с R0 оперативного вмешательства и pTлюбоеN1–3M0, pT4N0M0 или pT3N0M0 при наличии одного или нескольких негативных факторов прогноза (низкодифференцированная опухоль, лимфоваскулярная, периневральная инвазия, возраст <50 лет, лимфодиссекция <D2, исследовано менее 15 лимфоузлов) – показано проведение адьювантной ХТ;

3) после хирургического пособия в объеме R1/2 на первом этапе лечения – адьювантная химиолучевая или ХТ.

Периоперационная ХТ

При cT \geq 2NлюбоеM0 используют режим периоперационной ХТ – комбинацию FLOT.

Режим FLOT: Доцетаксел 50 мг/м² в/в капельно в день 1 + оксалиплатин 85 мг/м² в день 1 + кальция фолинат 200 мг/м² 2-часа в/в инфузия в день 1 + фторурацил 2600 мг/м² в/в инфузия 24-часа (допустима инфузия той же суммарной дозы фторурацила в течение 48 часов) в день 1. Повтор каждые 2 нед.

Проведение ХТ (режимы CF или ECF) на протяжении 8-9 нед до и после хирургического вмешательства приводит к достоверному и значимому повышению частоты R0-резекций, БРВ и ОВ по сравнению с одним только хирургическим лечением.

Проведение 4-х курсов ХТ по схеме FLOT до операции и 4-х аналогичных курсов после операции приводит к увеличению ОВ по сравнению с периоперационной ХТ в режиме ECF.

При наличии противопоказаний к применению режима FLOT (возраст, ослабленное состояние) применяют режимы mFOLFOX6 или XELOX(CAPOX).

mFOLFOX6

Оксалиплатин 85 мг/м² в день 1 + кальция фолинат 400 мг/м² 2 часа в/в инфузия в день 1 + фторурацил 400 мг/м² в/в струйно в день 1 с последующей в/в непрерывной инфузией фторурацила в дозе 2400 мг/м², длительностью не менее 46 часов. Повтор каждые 2 нед.

XELOX (CAPOX)

Капецитабин по 1000 мг/м² x 2 раза в день внутрь с 1 по 14 дни цикла или с вечера 1 дня по утро 15 дня цикла + оксалиплатин 130

мг/м² (при диссеминированном процессе допустимо снижение дозы до 100 мг/м² без потери эффективности) в/в капельно в 1-й день. Повтор каждые 3 нед.

Адьювантная ХТ

Дополнение хирургического лечения адьювантной ХТ улучшает результаты лечения. Назначение после хирургического лечения с D2-ЛД перорального аналога пиримидина тегафур + гимерацил + отерацил (S1) в течение 12 мес при II–III стадиях РЖ приводит к достоверному улучшению 5-летней ОВ с 69 до 78%. Назначение после операции режима XELOX на протяжении 6 мес. ведет к увеличению 5-летней БРВ с 53 до 68% при всех стадиях распространенности: II, IIIA, IIIB.

Адьювантную ХТ по схеме XELOX (CAPOX) начинают через 4-6 нед после операции при отсутствии тяжелых осложнений и после нормализации клинико-лабораторных показателей. Продолжительность адьювантной ХТ составляет 6 мес (8 курсов).

Целесообразность назначения адьювантной ХТ сомнительна при наличии высокого уровня микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефекте системы репарации неспаренных оснований (dMMR) в опухоли.

Послеоперационная химиолучевая терапия

Показано проведение послеоперационной химиолучевой терапии или ХТ в случае нерадикального (R1/2, D1 ЛД) хирургического вмешательства.

Отмечаются позитивные результаты исследований по периоперационной ХТ.

Лекарственное лечение

Лекарственная терапия местно-распространенной нерезектабельной и диссеминированной аденокарциномы желудка и пищеводно-желудочного перехода (ПЖП)

Основным методом лечения диссеминированного РЖ является лекарственный.

Показано назначение системной ХТ при местнораспространенной нерезектабельной и диссеминированной аденокарциноме желудка или ПЖП.

Лекарственная терапия 1-й линии

Принципы системной лекарственной терапии 1 линии:

– стандартом ХТ 1-й линии при диссеминированном РЖ является комбинация производных платины с аналогами пиримидина, т.е. режимы XELOX, CF, CX, FOLFOX. Альтернативной комбинацией может служить комбинация иринотекана с аналогами пиримидина: IF, FOLFIRI. Данные режимы являются равноэффективными, различаясь лишь по профилю токсичности;

– при выборе режима лекарственной терапии учитывают общее состояние пациента, количество и тяжесть сопутствующих заболеваний, токсический профиль режимов, а также HER2-статус опухоли;

– целесообразность применения антрациклинов в терапии 1-й линии подвергается сомнению: эффективность режима FOLFIRI равна эффективности режима ECX в терапии 1-й линии при меньшей токсичности и лучшей переносимости;

– инфузионное введение фторурацила эффективнее струйного; в комбинациях, основанных на инфузионном введении этого препарата, замена инфузионного введения струйным недопустима;

– эквивалентом инфузионному введению фторурацила является капецитабин;

– цисплатин и оксалиплатин являются взаимозаменяемыми препаратами, выбор препарата определяется токсическим профилем;

– оценка эффективности лекарственной терапии проводится каждые 6-8 нед±1 нед.

Пациентам с диагнозом РЖ показано назначение комбинированной ХТ (при отсутствии противопоказаний).

Пациентам с общим состоянием по шкале ECOG 2 балла и/или с сопутствующими заболеваниями средней степени тяжести начинают лечение с двойных комбинаций в редуцированных дозах (XELOX, FOLFOX) либо с монокимиотерапии с последующим использованием комбинированных режимов после улучшения общего состояния.

Режимы монокимиотерапии 1-й линии:

- Фторурацил по 800 мг/м²/сут x 24 часа в 1-5 дни каждые 4 нед;
- Кальция фолинат 400 мг/м² 2 часа в/в инфузия в день 1 + фторурацил 400 мг/м² в/в струйно в день 1 с последующей в/в непрерывной инфузией фторурацила в дозе 2400 мг/м², длительностью не менее 46 часов, каждые 2 нед;
- Капецитабин: по 2000 мг/м²/сут. внутрь (в 2 приема) с 1 по 14 дни, каждые 3 нед;
- Доцетаксел по 75-100 мг/м² 1 раз в 3 нед;
- Паклитаксел по 80 мг/м² в 1; 8; 15 дни каждые 4 нед;
- Паклитаксел по 135-175 мг/м² 1 раз в 3 нед.

Режимы комбинированной химиотерапии 1-й линии:

– *mFOLFOX6*: оксалиплатин 85 мг/м² в день 1 + кальция фолинат 400 мг/м² 2 часа в/в инфузия в день 1 + фторурацил 400 мг/м² в/в струйно в день 1 с последующей в/в непрерывной инфузией фторурацила в дозе 2400 мг/м², длительностью не менее 46 часов. Повтор каждые 2 нед.

– *XELOX (CAPOX)*: капецитабин по 1000 мг/м² x 2 раза в день внутрь с 1 по 14 дни цикла или с вечера 1 дня по утро 15 дня цикла + оксалиплатин 130 мг/м² (при диссеминированном процессе допустимо снижение дозы до 100 мг/м² без потери эффективности) в/в капельно в 1 день. Повтор каждые 3 нед.

– *CF, PF*: цисплатин 100 мг/м² в/в капельно в день 1 на фоне гипергидратации и противорвотных + фторурацил по 1000 мг/м²/сут 24-часовая в/в инфузия в 1, 2, 3, 4, 5-й дни. Повтор каждые 4 нед.

– *Модификация режима CF, PF*: цисплатин 80 мг/м² в/в капельно в день 1 на фоне гипергидратации и противорвотных + фторурацил по 800 мг/м²/сут 24-часовая в/в инфузия в 1, 2, 3, 4, 5-й дни. Повтор каждые 3 нед.

– Цисплатин 75 мг/м² в/в капельно в день 1 на фоне гипергидратации и противорвотных + фторурацил по 750 мг/м²/сут 24-часовая в/в инфузия в 1, 2, 3, 4-й дни. Повтор каждые 4 нед.

– *FOLFIRI*: иринотекан 180 мг/м² в 1 день + кальция фолинат 400 мг/м² x 2-часа в/в инфузия в 1 день + фторурацил 400 мг/м² в/в струйно

но в день 1 с последующей в/в непрерывной инфузией фторурацила в дозе 2400 мг/м², длительностью не менее 46 часов. Повтор каждые 2 нед.

– *XP*: капецитабин по 1000 мг/м² x 2 раза в день внутрь с 1 по 14 дни цикла или с вечера 1-го дня по утро 15 дня цикла + цисплатин 80 мг/м² в/в капельно на фоне гипергидратации и противорвотных в 1 день. Повтор каждые 3 нед.

Трехкомпонентные режимы ХТ (*DCF*, *mDCF*, *FLOT*, *FOLFORINOX*, *EOX*) показаны пациентам в общем удовлетворительном состоянии (ECOG 0-1 балл), не обремененным сопутствующими заболеваниями, без нарушения функции внутренних органов. Обязательным условием является возможность еженедельного мониторинга побочных эффектов и своевременное назначение сопроводительной терапии.

Трехкомпонентные режимы:

– *FLOT*: доцетаксел 50 мг/м² в/в капельно в день 1 + оксалиплатин 85 мг/м² в день 1 + кальция фолинат 200 мг/м² 2-часа в/в инфузия в день 1 + фторурацил 2600 мг/м² x в/в инфузия 24-часа (допустима инфузия той же суммарной дозы фторурацила в течение 48 часов) в день 1. Повтор каждые 2 нед.

– *EOX*: эпирубицин 50 мг/м² в/в струйно в день 1 + оксалиплатин 130 мг/м² в/в капельно в день 1 + капецитабин по 625 мг/м² x 2 р/сут внутрь с 1 по 21 дни. Повтор каждые 3 нед.

– *DCF*: доцетаксел 75 мг/м² в/в капельно в день 1 + цисплатин 75 мг/м² в/в капельно на фоне гипергидратации и противорвотных в день 1 + фторурацил по 750 мг/м² в сутки x 24-часовая инфузия в дни 1, 2, 3, 4, 5. Повтор каждые 3 нед.

– *mDCF*: доцетаксел 40 мг/м² в/в капельно в день 1 + цисплатин 40 мг/м² в день 3 + фторурацил 2000 мг/м² в день 1 в виде непрерывной в/в инфузии, длительностью 48 часов. Повтор каждые 2 нед.

– *FOLFIRINOX*: иринотекан 180 мг/м² в 1 день + оксалиплатин 85 мг/м² в день 1 + кальция фолинат 400 мг/м² x 2 час в/в инфузия в 1 день + фторурацил 400 мг/м² в/в струйно в день 1 с последующей в/в

непрерывной инфузией фторурацила в дозе 2400 мг/м², длительностью не менее 46 часов. Повтор каждые 2 нед.

– *Модификация FOLFIRINOX*: иринотекан 180 мг/м² в 1 день + оксалиплатин 85 мг/м² в день 1 + кальция фолинат 200 мг/м² x 2 час в/в инфузия в 1 день + фторурацил 250 мг/м² в/в струйно в день 1 с последующей в/в непрерывной инфузией фторурацила в дозе 2200 мг/м², длительностью 48 часов. Повтор каждые 2 нед.

При общем состоянии ECOG 3 балла или наличии тяжелых сопутствующих заболеваний показана симптоматическая терапия.

Продолжительность ХТ

Проводится цикловая ХТ 1-й линии на протяжении 18 нед. (т.е. 6 трехнедельных или 9 двухнедельных циклов) с последующим динамическим наблюдением до прогрессирования болезни. При нарастающем эффекте лечения возможно проведение ХТ до прогрессирования болезни, роль поддерживающей терапии аналогами пиримидина не доказана.

В случае прогрессирования болезни на фоне проведения адьювантной ХТ или в первые 6 мес после ее окончания, адьювантную ХТ следует считать 1-й линией лечения, что требует изменения режима последующей лекарственной терапии 2-й линии. Если прогрессирование болезни регистрируется через 6 и более мес после окончания адьювантной ХТ, то возможно возобновление лечения по той же схеме.

Лечение диссеминированного HER2+ РЖ (ИГХ HER2/neu 3+ или HER2/neu2+/FISH+)

При диссеминированном HER2+ РЖ (при гиперэкспрессии/ амплификации HER2) показано применение трастузумаба в комбинации с ХТ в качестве 1-й линии лечения с последующей поддерживающей монотерапией трастузумабом до прогрессирования болезни в случае 18-недельного курса ХТ.

Режимы назначения трастузумаба:

– по 6 мг/кг (первая нагрузочная доза = 8 мг/кг) каждые 3 недели в составе трехнедельных циклов лечения (XELOX, XP) с последующей поддерживающей терапией трастузумабом в том же режиме;

– по 4 мг/кг (первая доза=6 мг/кг) каждые 2 нед в составе двухнедельных циклов лечения (mFOLFOX6, FOLFIRI) с последующей поддерживающей терапией трастузумабом в том же режиме или по 6 мг/кг каждые 3 нед.

Трастузумаб в комбинации с 6-8 курсами ХТ с последующей поддерживающей терапией трастузумабом в монорежиме до прогрессирования болезни достоверно увеличивает ОВ.

Схемы ХТ с трастузумабом:

– *T-XP* (только при наличии гиперэкспрессии/амплификации HER-2 в опухоли): Трастузумаб 6 мг/кг в 1 день (первая нагрузочная доза = 8 мг/кг в 1 день первого курса, затем каждые 21 день) + капецитабин по 1000 мг/м² x 2 раза в день внутрь с 1 по 14 дни цикла, или с вечера 1 дня по утро 15 дня цикла + цисплатин 80 мг/м² в/в капельно в 1 день на фоне гипергидратации и противорвотных. Повтор каждые 3 нед.

– *T-XELOX* (только при наличии гиперэкспрессии/ амплификации HER-2 в опухоли): Трастузумаб 6 мг/кг в 1 день (первая нагрузочная доза = 8 мг/кг в 1 день первого курса, затем каждые 21 день) + капецитабин по 1000 мг/м² x 2 раза в день внутрь с 1 по 14 дни цикла, или с вечера 1 дня по утро 15 дня цикла + оксалиплатин 130 мг/м² в/в капельно в 1 день. Повтор каждые 3 нед.

– *T-mFOLFOX6* (только при наличии гиперэкспрессии/ амплификации HER2 в опухоли): Трастузумаб по 4 мг/кг в день 1 (первая, нагрузочная доза=6 мг/кг в день 1 первого курса) + оксалиплатин 85 мг/м² в день 1 + кальция фолинат 400 мг/м² 2 часа в/в инфузия в день 1 + фторурацил 400 мг/м² в/в струйно в день 1 с последующей в/в непрерывной инфузией фторурацила в дозе 2400 мг/м², длительностью не менее 46 часов. Повтор каждые 2 нед.

– *T-FOLFIRI* (только при наличии гиперэкспрессии/ амплификации HER-2 в опухоли): Трастузумаб по 4 мг/кг в день 1 (первая, нагрузочная доза=6 мг/кг в день 1 первого курса) + иринотекан 180 мг/м² в 1 день + кальция фолинат 400 мг/м² x 2-часа в/в инфузия в 1 день + фторурацил 400 мг/м² в/в струйно в день 1 с последующей в/в

непрерывной инфузией фторурацила в дозе 2400 мг/м², длительностью не менее 46 часов. Повтор каждые 2 нед.

Лекарственная терапия 2-й и последующих линий

При прогрессировании болезни на фоне или в течение 3-х мес после окончания ХТ 1-й линии и удовлетворительном общем состоянии пациентам показана терапия 2-й линии препаратами, не вошедшими в 1-ю линию лечения. При длительности интервала наблюдения (т.е. от момента окончания последнего курса ХТ до регистрации прогрессирования болезни) более 3 мес во 2-й линии лечения возможна реинтродукция режима 1-й линии.

Показано проведение *монохимиотерапии* (иринотекан, доцетаксел, еженедельный паклитаксел) во 2-й линии пациентам со статусом ECOG 0-2 при отсутствии противопоказаний или применение комбинированных режимов в зависимости от конкретной клинической ситуации. При HER2-позитивных процессах продолжение трастузумаба во 2-й линии лечения не показано ввиду неэффективности.

Сравнение доцетаксела и иринотекана во 2-й линии лечения показало их равную эффективность. Еженедельный паклитаксел обладает схожей с иринотеканом эффективностью, но лучшей переносимостью.

Добавление к еженедельному паклитакселу рамуцирумаба (анти-VEGFR-2 антитело) достоверно улучшает объективный эффект, ВБП и ОВ по сравнению с одним паклитакселом. Рамуцирумаб в монотерапии также достоверно улучшает ОВ по сравнению с оптимальной симптоматической терапией, однако предпочтительнее его назначение в комбинации с паклитакселом, если же ранее у пациента отмечалось прогрессирование болезни на таксанах – то с иринотеканом или режимом FOLFIRI.

Длительность терапии 2-й и последующих линий определяется эффективностью и переносимостью лечения, может проводиться до прогрессирования заболевания или до развития непереносимой токсичности.

Режимы монотерапии:

– Иринотекан по 150 мг/м² 1 раз в 2 нед.

– Иринотекан 250 мг/м² каждые 3 недели при первом курсе с возможным постепенным увеличением разовой дозы до 350 мг/м² 1 раз в 3 нед в зависимости от токсичности.

– Доцетаксел по 60 или 75 мг/м² 1 раз в 3 нед.

– Паклитаксел по 80 мг/м² в 1; 8; 15 дни каждые 4 нед.

– Рамуцирумаб 8 мг/кг 1 раз в 2 нед.

Режимы комбинированной терапии:

– Паклитаксел по 80 мг/м² в 1, 8, 15 дни + рамуцирумаб 8 мг/кг в 1, 15 дни. Повтор каждые 4 нед.

– Иринотекан 150 мг/м² в 1 и 15 дни + рамуцирумаб по 8 мг/кг в 1 и 15 дни каждых 4 нед (режим применяется при непереносимости паклитаксела или рефрактерности к доцетакселу).

– *FOLFIRI*: иринотекан 180 мг/м² в 1 день + кальция фолинат 400 мг/м² x 2 часа в/в инфузия в 1 день + фторурацил 400 мг/м² в/в струйно в день 1 с последующей в/в непрерывной инфузией фторурацила в дозе 2400 мг/м², длительностью не менее 46 часов. Повтор каждые 2 нед.

– *FOLFIRI* + *рамуцирумаб*: иринотекан 180 мг/м² в 1 и 15 дни + кальция фолинат 400 мг/м² 2 часа в/в инфузия в 1 и 15 дни + фторурацил 400 мг/м² в/в струйно в дни 1 и 15 с последующей в/в непрерывной инфузией фторурацила в дозе 2400 мг/м², длительностью не менее 46 час + рамуцирумаб по 8 мг/кг в 1 и 15 дни. Повтор каждые 4 нед (режим применяется при непереносимости паклитаксела или рефрактерности к доцетакселу).

– *XELIRI*: иринотекан 250 (18-200) мг/м² в день 1 + капецитабин по 1000 мг/м² x 2 раза в день внутрь с 1 по 14 дни цикла или с вечера 1 дня по утро 15 дня цикла. Повтор каждые 3 нед.

– *XELIRI* + *рамуцирумаб*: иринотекан 200 мг/м² в день 1 + капецитабин по 1000 мг/м² x 2 раза в день внутрь с 1 по 14 дни цикла или с вечера 1 дня по утро 15 дня цикла + рамуцирумаб по 8 мг/кг в 1 и 8 дни. Повтор каждые 3 нед.

Иммунотерапия РЖ.

В 3-й и последующих линиях лечения пациентам в удовлетворительном общем состоянии (ECOG 0-2) и экспрессией PD-L1 CPS_≥1

показано применение пембролизумаба, при опухолях с высоким уровнем микросателлитной нестабильности – начиная со 2-й линии.

Режим дозирования пембролизумаба: 200 мг каждые 3 нед.

Вопрос о проведении и характере 3-й и последующих линий лекарственной терапии решается индивидуально по усмотрению врача с учетом функционального статуса пациента, эффективности и токсичности предшествующих линий лекарственной терапии, доступности препаратов и желания пациента. Проведение 3-й и последующих линий проводится пациентам в удовлетворительном общем состоянии (ECOG 0-2) при отсутствии тяжелых нарушений функции внутренних органов.

Наибольший выигрыш от применения пембролизумаба наблюдается у пациентов с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) в опухоли и $CPS \geq 10$.

Показано применение иммунотерапии ниволумабом (по 3 мг/кг 1 раз в 2 недели) в 3-й и последующих линиях лечения вне зависимости от экспрессии PD-L1 в целях улучшения выживаемости пациентов.

Иммунный препарат опдиво (ниволумаб) является человеческим моноклональным антителом (МКА), которое блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). PD-1 рецептор является негативным регулятором активности Т-клеток. Связывание PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2, которые способны экспрессироваться клетками опухолей или иными клетками микроокружения опухолей, приводит к ингибированию пролиферации Т-клеток и секреции цитокинов. Ниволумаб потенцирует иммунный ответ посредством блокады связывания PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2.

Применение ниволумаба (по 3 мг/кг 1 раз в 2 недели) в 3 и последующих линиях лечения достоверно увеличивает ОВ пациентов по сравнению с оптимальной симптоматической терапией вне зависимости от экспрессии PD-L1: медиану ОВ – с 4,14 до 5,26 мес., 1-годовую выживаемость – с 11,6 до 27,3%.

Ниволумаб в монорежиме применяют в режимах: по 3 мг/кг 1 раз в 2 нед или по 240 мг 1 раз в 2 нед или по 480 мг 1 раз в 4 нед.

Другие методы лечения

Оптимальная симптоматическая терапия и сопроводительная терапия

Оптимальная симптоматическая терапия, направленная на устранение симптомов заболевания, показана всем пациентам с симптомным течением РЖ.

Целью является профилактика и облегчение симптомов заболевания, поддержание качества жизни пациентов и их близких независимо от стадии заболевания и потребности в других видах терапии. В случае РЖ меры, направленные на облегчение основных симптомов, способствуют увеличению продолжительности жизни.

Пациентам с симптомами острого кровотечения проводят срочное эндоскопическое исследование, системную гемостатическую терапию. В зависимости от результатов проводят эндоскопическую остановку кровотечения. При невозможности или неэффективности эндоскопического гемостаза показано экстренное хирургическое вмешательство.

В качестве альтернативного метода контроля рецидивирующих опухолевых кровотечений при диссеминированном процессе показана паллиативная ЛТ (РОД 3 Гр, СОД 30 Гр).

Пациентам с признаками опухолевого стеноза выполняют установку саморасправляющегося стента в зону опухолевого стеноза. При невозможности стентирования проводится оперативное лечение: гастроеюностомия, паллиативная резекция/гастрэктомия у отдельных пациентов; чрескожная эндоскопическая или интервенционная гастростомия для питания пациентов с дисфагией; эндоскопическая или хирургическая еюностомия у пациентов со стенозом на уровне средней или нижней трети желудка.

Необходимость *устранения опухолевого стеноза* может возникать на всех этапах лечения и достигается различными подходами: эндоскопическими процедурами (баллонная дилатация, электро-, аргоно-плазменная или лазерная деструкция, постановка внутриспросветных саморасправляющихся стентов).

Эндоскопические реканализации дают быстрый, но кратковременный эффект и подходят в случаях, когда в ближайшее время будет начато эффективное лечение (ХТ, хирургическое лечение).

Показано проведение энтеральной и парентеральной нутритивной поддержки у пациентов при планировании радикального и паллиативного лечения на основании проведенной оценки нутритивного статуса.

Особые клинические ситуации

Хирургическое лечение:

Хирургическое удаление первичной опухоли и/или метастазэктомия не показано при первично неоперабельном местнораспространенном или диссеминированном/ метастатическом РЖ, так как эта процедура не увеличивает продолжительность жизни.

Проводится *паллиативная резекция желудка/гастрэктомии* и/или *метастазэктомия* в следующих случаях:

1) жизнеугрожающие осложнения опухолевого процесса, не купируемые консервативно (перфорация желудка, повторные кровотечения, опухолевые стенозы и т.д.);

2) переход исходно диссеминированного или исходно нерезектабельного местно-распространенного процесса в операбельное состояние в результате эффекта лекарственной терапии при возможности выполнения операции R0;

3) олигометастатическая болезнь при возможности выполнения операции R0.

Описаны отдельные случаи длительного выживания пациентов после удаления единичных метастазов в печени, забрюшинных лимфоузлах, легких, метастазов Крукенберга.

Внутрибрюшинная гипертермическая ХТ (ННРЕС) и внутрибрюшинная аэрозольная ХТ под давлением (ННРАС) вне рамок клинических исследований не показана.

Перстневидноклеточный РЖ отличается крайне неблагоприятным прогнозом, характеризуется меньшей чувствительностью к ХТ и

химиолучевой терапии – лечение проводят в соответствии со стандартными рекомендациями по лечению РЖ.

Глава 2.

РАК ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

Рак ободочной кишки (РОК) – злокачественная опухоль, исходящая из слизистой оболочки ободочной кишки.

Этиология и патогенез

У 3-5% больных развитие РОК связано с наличием известных наследственных синдромов, наиболее распространенные из которых – синдром Линча, семейный аденоматоз толстой кишки и MutYH-ассоциированный полипоз.

У остальных пациентов РОК носит спорадический характер.

В качестве факторов риска развития РОК рассматриваются хронические воспалительные заболевания толстой кишки (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона), курение, употребление алкоголя, преобладание в рационе красного мяса, сахарный диабет, ожирение или повышенный индекс массы тела, низкая физическая активность.

Эпидемиология

РОК среди других злокачественных опухолей занимает лидирующие позиции по заболеваемости и смертности.

В последние десятилетия отмечается рост заболеваемости среди представителей обоих полов, особенно у лиц старшего возраста (50-60 лет).

В 2021 г. в РФ зарегистрировано 37335 больных с впервые в жизни установленным диагнозом РОК. Из них имели I ст. – 13,6%, II ст. – 36,8%, III ст. – 22,1%, IV ст. – 26,8%, стадия не установлена – 0,8%.

Диагноз РОК подтвержден морфологически у 96,5% больных.

Летальность больных в течение года с момента установления диагноза РОК в России в 2021 г. составила 23,1%.

Увеличивается и смертность от рака ободочной кишки, в течение двух лет погибают до 85% больных.

Особенности кодирования заболевания по Международной статистической классификации болезней (МКБ-10)

C18 – Злокачественное новообразование ободочной кишки

C18.0 – Злокачественное новообразование слепой кишки

C18.1 – Злокачественное новообразование червеобразного отростка

C18.2 – Злокачественное новообразование восходящей ободочной кишки

C18.3 – Злокачественное новообразование печеночного изгиба ободочной кишки

C18.4 – Злокачественное новообразование поперечной ободочной кишки

C18.5. – Злокачественное новообразование селезеночного изгиба ободочной кишки

C18.6 – Злокачественное новообразование нисходящей ободочной кишки

C18.7 – Злокачественное новообразование сигмовидной кишки

C18.8 – Поражение ободочной кишки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C18.9 – Злокачественное новообразование ободочной кишки неуточненной локализации

Классификация

Международная гистологическая классификация (ВОЗ, 2019)

Эпителиальные опухоли

I. Доброкачественные опухоли

8211/0 Тубулярная аденома

8261/0 Ворсинчатая аденома

8263/0 Тубулярно-ворсинчатая аденома

8220/0 Аденоматозный полип

8213/0 Зубчатая дисплазия

II. Интраэпителиальная неоплазия (дисплазия), связанная с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника

8148/2 Железистая интраэпителиальная неоплазия высокой степени

8148/0 Железистая интраэпителиальная неоплазия низкой степени

III. Рак

8140/3 Аденокарцинома БДУ

8213/3 Зубчатая аденокарцинома

8262/3 Аденомоподобная аденокарцинома

8265/3 Микропапиллярная аденокарцинома

8480/3 Муцинозная (слизистая) аденокарцинома

8490/3 Рак с диффузным типом роста

8490/3 Перстневидно-клеточный рак

8560/3 Железисто-плоскоклеточный рак

8510/3 Медуллярный рак

8220/3 Недифференцированный рак БДУ

8033/3 Рак с саркоматоидным компонентом

8240/3 Нейроэндокринная опухоль БДУ

8240/3 Нейроэндокринная опухоль G1

8249/3 Нейроэндокринная опухоль G2

8249/3 Нейроэндокринная опухоль G3

8246/3 Нейроэндокринный рак БДУ

8041/3 Мелкоклеточный рак

8013/3 Крупноклеточный нейроэндокринный рак

8154/3 Смешанное нейроэндокринно-ненейроэндокринное новообразование.

Согласно Классификации ВОЗ (2019) гистологическая градация аденокарциномы/рака (исключая нейроэндокринные новообразования) толстой кишки:

– становится 2-ступенчатой вместо ранее используемой 4-ступенчатой: низкая степень злокачественности (включает карциномы G1–G2), высокая степень злокачественности (включает карциномы G3–G4);

– основана на подсчете доли железистых структур в инвазивной опухоли (с игнорированием мелких кластеров и отдельных клеток инвазивного фронта);

– в случае неоднородного строения опухоли оценка осуществляется по наименее дифференцированному компоненту (с игнорированием мелких кластеров и отдельных клеток инвазивного фронта);

– в целях преемственности рекомендуется временно указывать оба показателя, например аденокарцинома низкой степени злокачественности (G2).

Стадирование

Стадирование РОК по системе TNM (8-е изд., 2017)

Для рака ободочной и ректосигмоидного отдела толстой кишки используется единая классификация.

Символ T – характеристика первичной опухоли:

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

Tis – преинвазивный рак (интраэпителиальная инвазия или инвазия собственной пластинки слизистой оболочки).

T1 – опухоль распространяется в подслизистый слой стенки кишки

T2 – опухоль распространяется на мышечный слой без прорастания в стенку кишки.

T3 – опухоль прорастает во все слои стенки кишки с распространением в жировую клетчатку без поражения соседних органов.

В отношении опухолей, расположенных в верхнеампулярном отделе прямой кишки и ректосигмоидном отделе толстой кишки (покрытых брюшиной), символ T3 обозначает распространение до субсерозы (опухоли не прорастают в серозную оболочку).

T4 – опухоль прорастает в окружающие органы и ткани или серозную оболочку.

T4a – прорастание в висцеральную брюшину.

T4b – прорастание в другие органы и структуры.

Символ N – наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфоузлах.

NX – недостаточно данных для оценки регионарных лимфоузлов.

N0 – поражения регионарных лимфоузлов нет.

N1 – метастазы в 1-3 (включительно) регионарных лимфоузлах.

N1a – метастазы в 1 регионарном лимфоузле.

N1b – метастазы в 2-3 лимфоузлах.

N1c – диссеминаты в брыжейке без поражения регионарных лимфоузлов.

N2 – метастазы более чем в 3 регионарных лимфоузлах.

N2a – поражено 4-6 лимфоузлов.

N2b – поражено 7 и более лимфоузлов.

Символ M – наличие или отсутствие отдаленных метастазов.

M0 – отдаленных метастазов нет.

M1 – наличие отдаленных метастазов.

M1a – наличие отдаленных метастазов в 1 органе.

M1b – наличие отдаленных метастазов более чем в 1 органе.

M1c – метастазы по брюшине.

Группировка по стадиям представлена в табл. 2.

Таблица 2. Стадии рака толстой кишки

<i>Стадия</i>	<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>
0	is	0	0
I	1, 2	0	0
II	3, 4	0	0
IIA	3	0	0
IIB	4a	0	0
IIC	4b	0	0
III	Любая	1, 2	0
IIIA	1, 2	1	0
	1	2a	0
IIIB	3, 4a	1	0
	2, 3	2a	0
IIIC	4b	1, 2a, 2b	0
	4a	2a	0
	3, 4a	2b	0

IV	Любая	Любая	1
IVa	Любая	Любая	1a
IVb	Любая	Любая	1b
IVc	Любая	Любая	1c

Определение регионарных лимфоузлов в зависимости от локализации опухоли представлено в табл. 3.

Таблица 3. Регионарные лимфоузлы в зависимости от локализации первичной опухоли

<i>Локализация опухоли</i>	<i>Регионарные лимфоузлы</i>
Аппендикулярный отросток	Вдоль а. ileocolica
Слепая кишка	Вдоль а. ileocolica, а. colica dextra
Восходящая ободочная кишка	Вдоль а. ileocolica, а. colica dextra, а. colica media
Печеночный изгиб ободочной кишки	Вдоль а. colica dextra, а. colica media
Поперечная ободочная кишка	Вдоль а. colica dextra, а. colica media, а. colica sinistra, а. mesenterica inferior
Селезеночный изгиб ободочной кишки	Вдоль а. colica media, а. colica sinistra, а. mesenterica inferior
Нисходящая ободочная кишка	Вдоль а. colica sinistra, а. mesenterica inferior
Сигмовидная кишка	Вдоль аа. sigmoideae, а. colica sinistra, а. rectalis superior, а. mesenterica inferior

Стадирование по Kikuchi раннего рака ободочной кишки

При планировании местного иссечения РОК T1 проводится детальное стадирование заболевания на основании данных МРТ и УЗ-колоноскопии по нижеследующим критериям:

T1sm1 – глубина инвазии подслизистого слоя до 1/3.

T1sm2 – умеренная глубина инвазии подслизистого слоя – до 2/3.

T1sm3 – полная инвазия опухолью всего подслизистого слоя.

Окончательное стадирование проводится по результатам гистологического исследования после удаления опухоли.

1.6.3 Стадирование по Haggitt малигнизированных полипов ободочной кишки

Для определения тактики лечения малигнизированных полипов ободочной кишки предлагается стадирование по результатам морфологического исследования:

- уровень 0: отсутствие инвазивной карциномы.
- уровень I: инвазия в «головку» полипа.
- уровень II: инвазия в «шейку» полипа.
- уровень III: инвазия в «ножку» полипа.
- уровень IV: инвазия в «основание» полипа.

Уровни I–III соответствуют T1sm1, а уровень IV может соответствовать T1sm1–T1sm3.

Клиника

РОК может манифестировать с симптомов нарушения функции ЖКТ (тошнота, рвота, диарея, запоры, метеоризм, отсутствие аппетита, боли в животе), анемии, снижения веса, слабости, лихорадки, выделения крови и слизи с калом.

Также заболевание может проявляться картиной острой или частичной кишечной непроходимости.

ДИАГНОСТИКА

Критерии установления диагноза/состояния:

Диагноз устанавливается на основании данных жалоб, анамнеза, физикального обследования, морфологического исследования опухо-

левого материала, данных инструментальных и лабораторных методов обследования.

Жалобы и анамнез

Проводится тщательный сбор жалоб и анамнеза пациента с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения.

Проводится изучение в анамнезе наследственных синдромов, так как у 3-5% больных РОК развитие заболевания связано с наличием известных наследственных синдромов. Наиболее распространенные из них – синдром Линча, семейный аденоматоз толстой кишки и MutYH-ассоциированный полипоз.

Проводится сбор семейного анамнеза и анализ его на соответствие критериям Amsterdam II и рекомендациям Bethesda у всех больных колоректальным раком.

Соответствие критериям Amsterdam – показание к направлению на консультацию генетика и генетическое тестирование.

Соответствие рекомендациям Bethesda – показание к тестированию опухоли на определение микросателлитных повторов ДНК в биопсийном (операционном) материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) (на микросателлитную нестабильность (MSI).

При выявлении микросателлитной нестабильности высокого уровня (MSI-H) показано направление к генетику, генетическое тестирование.

Однако в РФ до 25-30% пациентов с генетически подтвержденным синдромом Линча не соответствуют критериям Amsterdam II, поскольку у них отсутствует отягощенный семейный анамнез. В этой связи для отбора российских пациентов с подозрением на синдром Линча разработаны оригинальные критерии, которые учитывают их популяционные особенности.

Физикальное обследование

Физикальное обследование больных с подозрением на РОК включает общий и местный осмотр с пальцевым ректальное исследо-

вание, оценку нутритивного статуса, с целью исключения синхронных опухолей прямой кишки и оценки потенциальной переносимости противоопухолевого лечения.

Показано определение функционального статуса пациента перед началом любого противоопухолевого лечения с целью оценки потенциальной переносимости противоопухолевого лечения.

Лабораторная диагностика

Пациентам с РОК до начала лечения выполняют общий (клинический) анализ крови, анализ крови биохимический (общетерапевтический), коагулограмму (ориентировочное исследование системы гемостаза) с целью оценки распространения болезни и потенциальной переносимости противоопухолевого лечения.

Перечень параметров биохимического анализа крови и коагулограммы определяется для каждого пациента индивидуально с учетом его особенностей.

Пациентам с РОК до начала лечения выполняют исследование уровня ракового эмбрионального антигена в крови (РЭА) с целью оценки прогноза заболевания.

Выполняют молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене KRAS, NRAS, BRAF и определение микросателлитных повторов ДНК в биопсийном (операционном) материале методом ПЦР, если диагностированы отдаленные метастазы, что может повлиять на выбор таргетного агента в лечении метастатического процесса.

Генетическое тестирование проводится в следующих случаях:

1. Подозрение на синдром Линча. Выполняется молекулярно-генетическое исследование мутаций MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 в крови:

- при соответствии пациента критериям Amsterdam II;
- при наличии у пациента родственника 1-й или 2-й линии с установленным диагнозом синдрома Линча;
- при развитии у пациентки рака эндометрия в возрасте до 50 лет.

2. Подозрение на синдром Линча у пациентов, не соответствующих критериям Amsterdam II. При соответствии критериям Bethesda выполняется тестирование опухоли на определение микросателлитных повторов ДНК в биопсийном (операционном) материале методом ПЦР, при выявлении MSI-H – молекулярно-генетическое исследование мутаций в генах MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 в крови.

3. Подозрение на семейный аденоматоз. Выполняется молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене APC в крови:

- при наличии у пациента более 100 полипов кишечника;
- при наличии у пациента родственника 1-й линии с установленным диагнозом семейного аденоматоза толстой кишки (при наличии родственника с выявленной наследственной мутацией гена APC).

4. Подозрение на наличие аттенуированной формы семейного аденоматоза (от 20 до 100 полипов). Проводят молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене APC в крови.

MutYH-ассоциированный полипоз – молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене MYH в крови – пациенты, у которых выявлено более 20 полипов толстой кишки, но с отрицательным анализом на мутацию APC:

- пациенты, у которых в семье прослеживается рецессивное наследование семейного аденоматоза;
- пациенты, у которых полипы выявляются в более позднем возрасте (34-44 лет).

За исключением MutYH-ассоциированного полипоза и синдрома Блума, все наследственные синдромы, связанные с развитием колоректального рака, носят аутосомно-доминантный характер. При наличии яркого семейного анамнеза злокачественных заболеваний пациентам с исключенным семейным аденоматозным полипозом и синдромом Линча показана консультация генетика для диагностики более редких заболеваний: синдромов Пейтца–Егерса, Ли–Фраумени, Блума, Коудена, ювенильного полипоза, олигодонтии и колоректального рака.

Проводят *патологоанатомическое исследование* биопсийного (операционного) материала.

В морфологическом заключении отражают следующие параметры:

1. Расстояние до проксимального и дистального краев резекции.
2. Размеры опухоли.
3. Гистологический тип опухоли (согласно Классификации ВОЗ).
4. Степень злокачественности опухоли (низкая, высокая).
5. pT.
6. pN (с указанием общего числа исследованных и пораженных лимфатических узлов).
7. В случае выявления в лимфоузле при рутинном окрашивании или иммуногистохимическом исследовании при выполнении патологоанатомического исследования ≤ 200 изолированных опухолевых клеток считать его метастазнегативным (N0).
8. Наличие в периколярной жировой ткани изолированных опухолевых депозитов без предсуществующих структур лимфоузла (иначе следует относить к метастазам), сосудистых структур (иначе следует считать сосудистой инвазией) или нервов (иначе следует считать периневральной инвазией).
9. Наличие поражения проксимального края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован).
10. Наличие поражения дистального края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован).
11. Наличие интрамуральной и экстрамуральной сосудистой инвазии (отрицательный результат также должен быть констатирован).
12. Наличие периневральной инвазии (отрицательный результат также должен быть констатирован).
13. Гистологическая градация инвазивного фронта опухоли (tumor-budding) по 3-ступенчатой схеме, а также характера роста аденокарциномы/рака (инфильтративный, экспансивный).
14. Гистологические признаки, значимо ассоциированные с MSI-H (зубчатая, перстневидно-клеточная, муцинозная и медуллярная аденокарцинома, интра- и перитуморальная лимфоидная инфильтрация).

15. Степень регрессии опухоли (TRG1–TRG5) по критериям Mandard (при наличии предшествующего комбинированного лечения).

16. Поражение апикального лимфоузла (отрицательный результат также должен быть констатирован).

Инструментальная диагностика

Всем больным с подозрением на РОК до начала лечения выполняют *колоноскопию (КС)*.

КС – наиболее информативное исследование при раке ободочной кишки, позволяющее непосредственно визуализировать опухоль, определить ее размеры, локализацию и макроскопический тип, оценить угрозу осложнений (кровотечения, перфорации), а также получить материал для морфологического исследования.

Для получения достаточного количества материала требуется выполнить несколько (3-5) взятий биопсийного материала стандартными эндоскопическими щипцами.

При подслизистом инфильтративном росте опухоли возможен ложноотрицательный результат морфологического исследования, что требует повторного взятия биопсийного материала.

Чувствительность и специфичность КС возрастает при использовании современных технологий эндоскопической визуализации (увеличительной эндоскопии, узкоспектральной эндоскопии, хромоэндоскопии, флуоресцентной диагностики).

Пациентам с установленным диагнозом РОК при невозможности выполнения тотальной колоноскопии с целью исключения синхронных опухолей выполняют *ирригоскопию или КТ-колонографию* до начала лечения, либо *тотальную колоноскопию* в течение 3-6 мес после операции.

В 4-5% случаев встречаются синхронные образования, которые могут быть пропущены при ревизии брюшной полости во время операции.

Поэтому полное обследование толстой кишки показано всем пациентам до хирургического лечения, при технической невозможности – не позднее 6 мес после хирургического лечения.

КТ-колонография имеет бóльшую по сравнению с ирригоскопией чувствительность в выявлении полипов, особенно в проксимальных отделах толстой кишки.

Пациентам с РОК с целью исключения метастатического поражения органов брюшной полости до начала лечения выполняют *КТ органов брюшной полости с в/в контрастированием*, которая в большинстве развитых стран является стандартом уточняющей диагностики при РОК.

При технической невозможности проведения КТ допускается проведение УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Обследование больных с РОК включает выполнение *КТ органов грудной клетки*, которая в большинстве развитых стран является стандартом уточняющей диагностики для исключения метастазов в легких, лимфатических узлах средостения.

На практике данное исследование может быть заменено на *рентгенографию* грудной клетки в 2-х проекциях у пациентов с небольшой местной распространенностью опухолевого процесса и технической невозможности проведения КТ.

При раке ректосигмоидного отдела толстой кишки до начала лечения выполняют *МРТ или КТ органов малого таза с в/в контрастированием* с целью оценки распространения опухоли.

Выполнение МРТ малого таза предпочтительнее, так как позволяет осуществить более детальную предоперационную оценку местного распространения опухолевого процесса.

Всем пациентам с РОК до лечения выполняют ЭКГ с целью оценки работы сердца, потенциальной переносимости противоопухолевого лечения.

Проводят *эндоскопическое УЗИ* при планировании местного иссечения раннего рака и ворсинчатых опухолей ободочной кишки.

Оценивают резектабельность метастазов в печени по данным МРТ брюшной полости с в/в контрастированием или КТ органов брюшной полости с в/в контрастированием.

Для оценки резектабельности метастазов колоректального рака в печени предпочтительна МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием, когда КТ с в/в контрастированием не позволяет в полной мере оценить распространенность процесса в печени.

МРТ обладает наиболее высокой чувствительностью по сравнению с другими диагностическими методами, в особенности в отношении метастазов размером <1 см.

При противопоказаниях к использованию в/в контрастирования возможно выполнение МРТ в режиме DWI. МРТ позволяет у 10-20% пациентов выявить не определяемые по данным УЗИ метастазы и сократить количество эксплоративных операций и операций в объеме R2.

Таким образом, не допускается планирование резекции метастазов на основании только данных УЗИ печени или КТ без в/в контрастирования.

При противопоказаниях к проведению МРТ показано выполнение КТ с в/в контрастированием или ПЭТ-КТ.

Выполняют *остеосцинтиграфию* при подозрении на метастатическое поражение костей скелета.

Показана под контролем УЗИ или КТ *биопсия* лимфоузлов, подозрительных в отношении метастатических очагов, если их верификация принципиально меняет тактику лечения.

Выполняют *ПЭТ-КТ* при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ, если их подтверждение принципиально меняет тактику лечения.

ПЭТ-КТ меняет тактику лечения у 8% пациентов и не влияет на общую выживаемость.

Выполняют *лапароскопию* при подозрении на диссеминацию опухоли по брюшине, если ее выявление принципиально меняет тактику лечения.

Выполняют *MPT* или *КТ* головного мозга с в/в контрастированием при подозрении на метастатическое поражение головного мозга.

Другие диагностические исследования

При положительном результате биопсии в заключении указывают гистологический тип опухоли и степень её дифференцировки для определения оптимальной тактики лечения.

При сомнительном результате биопсии у больных с подозрением на РОК проводят взятие биопсийного материала повторно для исключения или подтверждения наличия рака.

При подозрении на РОК при отрицательном результате биопсии (диагноз новообразования не верифицирован) для определения тактики лечения вопрос о выполнении повторной биопсии решается индивидуально, с учётом наличия признаков злокачественного роста по данным эндоскопических и рентгенологических методов обследования.

При подготовке к хирургическому лечению в целях выбора алгоритма лечения пациента и оценки его функционального статуса выявляют сопутствующие заболевания с проведением необходимых диагностических исследований.

Проводятся ЭКГ, холтеровское мониторирование сердечной деятельности, исследование функции внешнего дыхания, УЗДГ сосудов шеи и нижних конечностей, консультации врача-кардиолога, врача-эндокринолога, врача-невропатолога и других профильных специалистов.

ЛЕЧЕНИЕ

Тактика лечения

Хирургическое вмешательство является основным методом радикального лечения пациентов РОК.

По показаниям дополнительно проводится адьювантная/ неоадьювантная ХТ.

При раннем РОК 0–I стадии (Tis–T1sm1N0M0) возможно применение органосохраняющих и функционально-щадящих способов лечения (эндоскопическая резекция слизистой оболочки с диссекцией в подслизистом слое) с высокой эффективностью.

При определении тактики лечения следует учитывать факторы прогноза.

Предпочтение следует отдавать методике эндоскопической подслизистой диссекции.

Эндоскопическая резекция слизистой оболочки допускается при инвазивных формах РОК (уровни I–III по классификации Haggitt) при отсутствии факторов негативного прогноза.

Факторы негативного прогноза:

- стадия $\geq G3$,
- поражение краев резекции,
- лимфатическая, сосудистая или периневральная инвазия,
- IV уровень инвазии (вовлечение подслизистой оболочки толстой кишки), $> pT1sm1$.

При выявлении после эндоскопического удаления факторов негативного прогноза выполняют резекцию соответствующего участка ободочной кишки.

Выявление по данным патологоанатомического исследования биопсийного материала низкой степени дифференцировки опухоли и/или определение при эндоскопическом исследовании уровня IV по классификации Haggitt и/или глубины инвазии $> uT1sm1$ (при эндо-УЗИ) является абсолютным противопоказанием к выполнению эндоскопической резекции слизистой оболочки (требуется резекция кишки).

Наличие инвазивного рака в полипах на широком основании ($\geq T1sm1$) приравнивается к уровню IV по классификации Haggitt и требует резекции соответствующего участка ободочной кишки.

Остальные факторы негативного прогноза (поражение краев резекции, лимфатическая, сосудистая, периневральная инвазия) определяются после эндоскопической резекции. При их выявлении осуще-

ствляют дополнительную резекцию соответствующего сегмента кишки. Адьювантная терапия не проводится.

При резектабельном локализованном и местно-распространенном РОК I–III стадий (T1sm2–T4N0–2M0) при отсутствии абсолютных противопоказаний на 1-м этапе проводят хирургическое лечение. Объем операции определяется локализацией и местным распространением опухоли.

При резектабельном локализованном и местно-распространенном РОК II–III стадий (T1–4N1–2M0, T4N0–2M0) проводят адьювантную ХТ при поражении регионарных лимфоузлов, прорастании опухолью серозной оболочки (pT4a), врастании в соседние органы (pT4b) и наличии факторов риска.

При нерезектабельном РОК (T4N0–2M0) направляют пациентов в крупные медицинские организации, в которых имеется опыт лечения данной группы пациентов, для повторной оценки возможности удаления опухоли.

При невозможности проведения хирургического лечения в объеме R0–1 операции возможны только при высоком риске развития кишечной непроходимости и ограничены формированием обходных анастомозов/колостомы/илеостомы. В дальнейшем проводится паллиативная ХТ.

При генерализованном РОК с резектабельными/потенциально резектабельными синхронными метастазами в печени или легких (M1a) при исходной возможности выполнения R0-резекции метастазов РОК в печени или легких, а также при переходе метастатического поражения этих органов в резектабельное состояние в процессе химиотерапевтического лечения проводят резекцию указанных органов с метастазами в объеме R0.

Тактику лечения больных с изолированным метастатическим поражением печени/легких на долечебном этапе обсуждают совместно с торакальными хирургами/абдоминальными хирургами/хирургами, специализирующимися на хирургии печени с целью корректной и своевременной оценки резектабельности метастатических очагов.

Тактика лечения зависит от исходной резектабельности метастатических очагов. Наилучших результатов можно добиться при достижении края резекции ≥ 1 мм. Операцию в объеме R0 выполняют, как только метастазы станут резектабельными. Пролонгация ХТ может привести к повышению частоты токсических поражений печени, а также к «исчезновению» части метастазов, которое затрудняет их идентификацию хирургом во время резекции. При наличии симптомной первичной опухоли (при угрозе кишечной непроходимости или кровотечения) на 1-м этапе проводится хирургическое удаление первичной опухоли с лимфодиссекцией.

Радиочастотная абляция метастазов в печени или стереотаксическое лучевое воздействие может стать как дополнением к резекции печени для достижения радикальности вмешательства, так и самостоятельным методом при невозможности хирургического лечения.

Внутриартериальная ХТ остается экспериментальным методом и не рекомендована к рутинному применению в 1-й линии терапии.

При исходно резектабельных метастатических очагах проводится их хирургическое удаление, при этом в случае функциональной переносимости предпочтение отдается одномоментным хирургическим вмешательствам.

При исходно резектабельных метастатических очагах после успешного проведения резекции в объеме R0 или R1 проводят адъювантную ХТ (6 мес лечения по схеме FOLFOX, XELOX, применение фторпиримидинов в монорежиме).

Альтернативой немедленному хирургическому лечению является проведение периоперационной системной ХТ (FOLFOX, XELOX). Данный вариант стратегии выбирается при высоком риске прогрессирования заболевания. После 4-6 циклов выполняется одновременное или последовательное удаление метастазов и первичной опухоли, а после операции продолжается проводимая ранее ХТ до достижения суммарной продолжительности 6 мес. Добавление моноклональных антител (МКА) к ХТ при резектабельных метастазах в печень не показано, так как оно может ухудшить отдаленные результаты.

При потенциально резектабельных метастатических очагах показано проведение максимально активной ХТ с целью достижения объективного эффекта и перехода нерезектабельных метастазов в резектабельные (FOLFOX, XELOX или FOLFIRI, XELIRI, FOLFOXIRI).

Оптимальной опцией для повышения резектабельности является применение «тройной» комбинации FOLFOXIRI. После 4-6 циклов выполняется повторная оценка резектабельности.

При отсутствии прогрессирования выполняется одновременное или последовательное удаление метастазов и первичной опухоли. Далее проводится адъювантная ХТ по программе FOLFOX или XELOX до достижения суммарной продолжительности 6 мес (с учетом предоперационной ХТ).

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

При потенциально резектабельных метастатических очагах в случае отсутствия мутации RAS и BRAF возможно добавление к режимам ХТ FOLFIRI, или FOLFOX, или FOLFOXIRI цетуксимаба или панитумумаба независимо от локализации первичной опухоли.

При потенциально резектабельных метастатических очагах при наличии мутации RAS возможно добавление бевацизумаба к любому из указанных выше режимов ХТ независимо от локализации первичной опухоли.

При потенциально резектабельных метастатических очагах при наличии мутации BRAF показан режим ХТ FOLFOXIRI с применением МКА: бевацизумаба или цетуксимаба или панитумумаба.

В случае назначения таргетных препаратов после перехода метастазов в резектабельное состояние и выполнения R0-резекции метастатических очагов проводится ХТ до 6 мес. Цетуксимаб, панитумумаб, бевацизумаб и иринотекан в послеоперационном периоде отменяют.

При резекции в объеме R1–R2 возможно продолжение терапии предоперационной комбинацией химиопрепаратов и МКА до 6 мес.

При генерализованном РОК с незрешаемыми синхронными метастазами показано применение комбинаций химиопрепаратов (FOLFOX, XELOX, XELIRI, FOLFIRI, FOLFOXIRI) с или без добавлением таргетных препаратов (цетуксимаб, панитумумаб, бевацизумаб).

Цетуксимаб или панитумумаб применяются при отсутствии мутации RAS и BRAF и локализации первичной опухоли в левых отделах толстой кишки (границей которых считают селезеночный изгиб ободочной кишки), бевацизумаб – вне зависимости от статуса RAS и BRAF и локализации первичной опухоли.

Цетуксимаб и панитумумаб не должны применяться в комбинации с капецитабином (монотерапия капецитабином, режимы XELOX и XELIRI) или струйными режимами аналогов пиримидина (режим Мейо, FLOX).

Цель лечения – максимально длительный контроль заболевания при сохранении удовлетворительного качества жизни. У ряда пациентов возможно добиться перехода незрешаемых метастазов в решаемые. В процессе ХТ каждые 1,5-2 мес проводится повторная оценка решаемости.

Различные методы эмболизации печеночной артерии, внутриартериальная ХТ могут применяться у отдельных пациентов с изолированным или преобладающим метастатическим поражением печени при исчерпании возможностей системной терапии. Вопрос об удалении первичной опухоли решается индивидуально с учетом риска развития связанных с ней осложнений. Пациенты, у которых ответ на лечение недостаточен для перехода метастазов в решаемое состояние, подлежат паллиативному лекарственному лечению.

В случае метастатических решаемых или потенциально решаемых метастазов РОК в печени или легких выполняют операцию с адьювантной ХТ в течение 6 мес (FOLFOX или XELOX) или периоперационную ХТ FOLFOX или XELOX (в течение 3 мес до операции и 3 мес после нее), если ранее адьювантная ХТ не проводилась или с момента ее окончания прошло более 12 мес.

При функционально-неоперабельном РОК (на фоне тяжелой сопутствующей патологии) показано проведение паллиативного противоопухолевого лекарственного лечения либо симптоматической терапии.

Возможно стентирование опухоли или формирование разгрузочной кишечной стомы.

Риск, связанный с проведением операции, превышает риск, связанный с прогрессированием опухоли. Решение о наличии противопоказаний к хирургическому лечению принимается только на консилиуме с участием хирурга, терапевта, анестезиолога-реаниматолога.

При рецидиве РОК обсуждается возможность повторного хирургического лечения. При невозможности проведения повторного хирургического лечения проводится системная ХТ.

В сложных клинических случаях лечебную тактику определяют на консилиуме с участием проктолога, абдоминального хирурга, врача-радиотерапевта и онколога на основании результатов дооперационного обследования с определением клинической стадии заболевания.

Хирургическое лечение

Эндоскопическое лечение раннего РОК показано при:

- тубулярно-ворсинчатых аденомах с дисплазией эпителия тяжелой степени;
- аденокарциномах с инвазией в пределах слизистого и подслизистого слоя по данным эндоскопического УЗИ;
- аденокарциномах с умеренной или высокой степенью дифференцировки.

Противопоказания:

- низкодифференцированная или слизистая аденокарцинома;
- лимфоваскулярная инвазия;
- стадия $\geq T1sm1$.

Возможные варианты:

- эндоскопическая полипэктомия;

- эндоскопическая подслизистая резекция.

Наиболее частыми осложнениями являются болевой синдром, кровотечение, перфорация.

При последующем патологоанатомическом исследовании материала эндоскопически резецированного раннего РОК выявляются больные, которым потребуются резекция соответствующего участка толстой кишки, например стадия $\geq pT1sm1$, или поражение краев резекции.

Для эндоскопического вмешательства не рекомендуется рутинная механическая подготовка кишечника. Установлено, что механическая подготовка кишечника не влияет на частоту осложнений, однако она может выполняться по усмотрению оперирующего хирурга.

При технической доступности и наличии возможностей возможно хирургическое лечение РОК с использованием *лапароскопического доступа*.

Лапароскопические резекции ободочной кишки имеют ряд преимуществ: ранняя реабилитация пациентов, снижение частоты развития спаечного процесса и его выраженности, меньшее использование опиоидных анальгетиков, сокращение сроков госпитализации, меньший риск развития послеоперационных грыж.

Диссекция должна осуществляться вдоль фасциальных слоев с обеспечением целостности фасции мезоколона.

При локализации опухоли в слепой, восходящей ободочной кишке, печеночном изгибе ободочной кишки, проксимальной трети поперечной ободочной кишки выполняют *правостороннюю гемиколэктомию или расширенную правостороннюю гемиколэктомию* с обязательным лигированием у основания *a. ileocolica*, *a. colica dextra*, а также *a. colica media* у основания либо правой ветви *a. colica media*.

При локализации опухоли в средней трети поперечной ободочной кишки решение об объеме хирургического вмешательства принимают индивидуально с учетом возраста, сопутствующих заболеваний, размеров и распространенности опухоли. Допустима *резекция поперечной ободочной кишки*, расширенная право- или левосторонняя гемиколэктомия (в зависимости от более точной локализации опухоли),

однако предпочтительным объемом является *субтотальная колэктомия*.

При локализации опухоли в дистальной трети поперечной ободочной кишки, селезеночном изгибе, нисходящей ободочной кишке, проксимальной трети сигмовидной кишки выполняют *левостороннюю гемиколэктомию или расширенную левостороннюю гемиколэктомию* с лигированием а. colica sinistra у места отхождения, а также левой ветви а. colica media либо самой а. colica media у места отхождения.

При локализации опухоли в средней трети сигмовидной кишки выполняют *резекцию сигмовидной кишки или операцию типа Гартмана* (при противопоказании к формированию первичного анастомоза) с лигированием нижней брыжеечной артерии.

При локализации опухоли в дистальной трети сигмовидной кишки выполняют *резекцию сигмовидной кишки с чрезбрюшной резекцией прямой кишки или операцию типа Гартмана* с лигированием нижней брыжеечной артерии у основания либо непосредственно дистальнее уровня отхождения левой ободочной артерии.

Необходимо соблюдать края резекции: ≥ 10 см от опухоли при операциях по поводу РОК, ≥ 5 см – при операциях по поводу рака дистальной трети сигмовидной кишки и ректосигмоидного отдела толстой кишки.

Следует учитывать факт, что объем оперативного вмешательства не должен различаться при экстренном и плановом хирургическом лечении РОК, поэтому объем оперативного вмешательства по экстренным показаниям определяется индивидуально. Если соблюдение онкологических принципов вмешательства невозможно (вследствие отсутствия технической возможности, квалификации, наличия изменений органов брюшной полости на фоне острой хирургической патологии), а также если из-за тяжести состояния пациента высок риск выполнения расширенной операции, выполняют симптоматические операции (формирование кишечной стомы или обходного анастомоза) с последующим направлением пациента на плановое хирургическое лечение в специализированную клинику.

При проведении экстренного хирургического лечения по поводу рака слепой, восходящей ободочной кишки, печеночного изгиба, проксимальной трети поперечной ободочной кишки допустимо формирование первичного анастомоза.

При проведении экстренной операции по поводу рака левых отделов толстой кишки целесообразно и в большинстве случаев выполняют операции Микулича, типа Гартмана. В ряде случаев допустимо формирование первичного анастомоза после декомпрессии кишки.

Адьювантная химиотерапия

Проводят оценку факторов риска прогрессирования у пациентов со II стадией заболевания с целью определения прогноза и выбора адьювантного лечения.

Назначают адьювантную ХТ пациентам с РОК pT4N0 или pT1–4N+, pT3N0M0 и факторами негативного прогноза при:

- низкой степени дифференцировки,
- лимфоваскулярной/периневральной инвазии,
- проведении операции в условиях кишечной непроходимости/перитонита,
- операции с неадекватным объемом лимфодиссекции – если изучено <12 лимфоузлов,
- tumor-budding (опухолевое «почкование»),
- РЭА >2,35 после операции.

Определяются микросателлитные повторы ДНК в биопсийном (операционном) материале методом ПЦР – MSI при II стадии болезни с целью определения показаний к проведению адьювантной ХТ.

При РОК pT3N0M0 с единственным фактором негативного прогноза при неизвестном уровне MSI или микросателлитной стабильности (MSS) показано проведение адьювантной ХТ аналогами пиримидина в монорежиме в течение 6 мес или по схеме XELOX в течение 3 мес.

При MSI-H в случае pT3N0M0 рекомендуется наблюдение.

При отсутствии MSI-H в сочетании с 2 и более неблагоприятными факторами прогноза проводится адъювантная ХТ по схемеXELOX в течение 3 мес или по схеме FOLFOX в течение 6 мес.

При РOK pT4N0M0 вне зависимости от уровня MSI показано проведение адъювантной ХТ по схеме XELOX в течение 3 мес или по схеме FOLFOX в течение 6 мес с целью снижения риска прогрессирования заболевания.

При РOK с pT1–3N1M0 стадией проводят адъювантную ХТ по схеме XELOX в течение 3 мес, либо по схеме FOLFOX в течение 6 мес с целью снижения риска прогрессирования заболевания.

Трехмесячная терапия по схеме XELOX (но не FOLFOX) обладает не меньшей эффективностью в отношении 3-летней выживаемости без признаков болезни, чем 6-месячная.

При pN2 или pT4N1 РOK показано проведение адъювантной ХТ по схеме XELOX или FOLFOX в течение 6 мес для снижения риска прогрессирования заболевания.

Оптимальный срок начала адъювантной терапии – в течение 28 дней с момента оперативного лечения в случае отсутствия послеоперационных осложнений и при наличии в клинике лекарственных препаратов. При увеличении данного срока >2 мес. проведение адъювантной химиотерапии малоэффективно.

Комбинация оксалиплатина со струйным введением фторурацила (режим FLOX) обладает схожей эффективностью, но высокой токсичностью (является вариантом выбора при развитии кардиотоксичности при применении капецитабина или 46-часовых инфузий фторурацила) (табл. 4).

Таблица 4. Режимы применения оксалиплатина и аналогами пиримидина в лечении колоректального рака

<i>Режим</i>	<i>Схема</i>
Модифицированный FOLFOX 6	Оксалиплатин 85 мг/м ² в виде 2-часовой инфузии в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м ² в/в в течение 2 часов с последующим болюсным введением фторурацила 400 мг/м ²

	в/в струйно и 46-часовой инфузией фторурацила 2400 мг/м ² (по 1200 мг/м ² в сутки). Начало очередного курса на 15-й день
XELOX	Оксалиплатин 130 мг/м ² в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м ² в сутки в 1-14 (15)-й дни (в зависимости от времени начала терапии (введения лекарственного препарата) – в случае, если введение начинается в первой половине первого дня цикла – 14 дней). Начало очередного курса на 22-й день
FLOX	Оксалиплатин 85 мг/м ² в течение 2 ч (1, 15 и 29-й дни каждого цикла) + кальция фолинат 20 мг/м ² в/в струйно с последующим болюсным введением фторурацила 500 мг/м ² еженедельно в течение 6 нед с последующим 2-недельным перерывом

При развитии в процессе ХТ симптомов полинейропатии II степени следует отменить оксалиплатин и продолжить монотерапию аналогами пиримидина.

В адъювантной терапии колоректального рака не должны применяться иринотекан и таргетные препараты, в частности бевацизумаб и цетуксимаб, панитумумаб, афлиберцепт, регорафениб.

Паллиативная химиотерапия

У отдельных пациентов с малосимптомным процессом (критерии оценки по шкале ECOG 0-1) при невозможности назначения в терапии 1-й линии иринотекана или оксалиплатина назначают в качестве 1-й линии монотерапию аналогами пиримидина (табл. 5).

Таблица 5. Режимы применения аналогов пиримидина в лечении колоректального рака

Режим	Схема
Модифицирован-	Кальция фолинат 400 мг/м ² в/в в тече-

ный LV5FU2 (модифицированный режим De Gramont)	ние 2 часов с последующим болюсным введением фторурацила 400 мг/м ² и последующей 46-часовой инфузией фторурацила 2400 мг/м ² (по 1200 мг/м ² в сутки). Начало очередного курса на 15-й день
Капецитабин	2000–2500 мг/м ² в сутки внутрь в 1–14-й дни. Начало очередного курса на 22-й день

При прогрессировании заболевания рассматривают возможность добавления к режиму оксалиплатина, а в 3-й линии – иринотекана в редуцированных дозах.

Пациентам с удовлетворительным соматическим статусом показаны и другие возможные варианты 1-й линии ХТ – применение двойных комбинаций препаратов (FOLFOX, XELOX или XELIRI, FOLFIRI, FOLFOXIRI) на протяжении не менее 3-4 мес с последующей возможной поддерживающей терапией аналогами пиримидина.

Терапия оксалиплатином в монорежиме малоэффективна – он должен применяться в комбинации с аналогами пиримидина. При прогрессировании заболевания после ранее достигнутого эффекта необходимо рассмотреть вопрос о повторном применении эффективного ранее режима.

У пациентов с клинически значимыми симптомами заболевания (ECOG 1-2) и обширной диссеминацией показано использование в 1-й линии двойных комбинаций препаратов (FOLFOX, XELOX или XELIRI, FOLFIRI) на протяжении не менее 3-4 мес с последующей возможной поддерживающей терапией аналогами пиримидина.

Если после 1-й линии терапии опухолевый процесс прогрессирует, 2-я линия терапии может быть назначена при удовлетворительном общем статусе (ECOG ≤ 2).

При резистентности к режиму FOLFOX (XELOX) в качестве 2-й линии назначают режим FOLFIRI/XELIRI или монотерапию иринотеканом, при резистентности к иринотекану в 1-й линии в режиме FOLFIRI – FOLFOX/XELOX.

В случае химиорезистентной опухоли (если заболевание прогрессирует в ходе терапии или ближайшее время после окончания терапии с включением иринотекана, оксалиплатина и аналогов пиримидина) проведение дальнейшей ХТ не показано.

Если прогрессирование заболевания наблюдается в ходе адъювантной ХТ или в течение 12 мес после нее, оптимальным вариантом 1-й линии терапии будет режим с применением иринотекана (FOLFIRI/XELIRI), который дает лучшие результаты в сравнении с режимом FOLFOX или FOLFOXIRI (табл. 6).

Таблица 6. Режимы с применением иринотекана и таргетной и иммунотерапии в лечении колоректального рака

<i>Режим</i>	<i>Схема</i>
FOLFIRI	Иринотекан 180 мг/м^2 в виде 90-минутной инфузии в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м^2 в/в в течение 2 часов с последующим болюсным введением фторурацила 400 мг/м^2 в/в струйно и 46-часовой инфузией фторурацила 2400 мг/м^2 (по 1200 мг/м^2 в сутки). Начало очередного курса на 15-й день
FOLFOXIRI	Иринотекан 165 мг/м^2 в виде 90-минутной инфузии в 1-й день, оксалиплатин 85 мг/м^2 в виде 2-часовой инфузии в 1-й день, кальция фолинат 200 мг/м^2 в/в в течение 2 часов с последующей 46-часовой инфузией фторурацила 3200 мг/м^2 . Начало очередного курса на 15-й день
XELIRI	Иринотекан $180\text{--}200 \text{ мг/м}^2$ в 1-й день, капецитабин $1600\text{--}1800 \text{ мг/м}^2$ в сутки в 1–14-й дни. Начало очередного курса на 22-й день
Иринотекан	$250\text{--}300 \text{ мг/м}^2$ в 1-й день. Начало очередного курса на 22-й день
Бевацизумаб	$7,5 \text{ мг/кг}$ в виде 90–60–30-минутной инфузии каждые 3 недели или 5 мг/кг каждые 2 нед (в зависимости от применяемого режима ХТ может применяться с любым режимом ХТ метастатического

	рака толстой кишки)
Афлиберцепт	4 мг/кг в виде 1-часовой инфузии каждые 2 нед (вместе с режимом FOLFIRI во 2-й линии терапии)
Цетуксимаб	400 мг/м ² в виде 1-часовой инфузии в 1-й день, далее по 250 мг/м ² еженедельно (может применяться в монорежиме, в комбинации с иринотеканом, с режимами De Gramont, FOLFOX, FOLFIRI и FOLFOXIRI при метастатическом раке толстой кишки). Возможно назначение цетуксимаба в режиме 500 мг/м ² в/в капельно 1 раз в 2 нед
Панитумумаб	6 мг/кг в виде 1-часовой инфузии каждые 2 нед (может применяться в монорежиме, в комбинации с иринотеканом, с режимами De Gramont, FOLFOX, FOLFIRI и FOLFOXIRI при метастатическом раке толстой кишки)
Рамуцирумаб	8 мг/кг в виде 1-часовой инфузии каждые 2 недели (вместе с режимом FOLFIRI во 2-й линии терапии)
Регорафениб	160 мг 1 раз в день в 1–21-й дни, 1 неделя перерыва (соотв. инструкции) или 80 мг в сутки внутрь – 1-я нед, 120 мг в сутки внутрь – 2-я нед, 160 мг в сутки внутрь – 3-я нед, затем – 1 нед перерыва. Эскалация дозы возможна только при удовлетворительной переносимости препарата
Пембролизумаб	200 мг в/в капельно 30 мин каждые 3 нед (только при MSI-H)
Ниволумаб	3 мг/кг в/в капельно 30 мин каждые 2 нед (только при MSI-H)
Ниволумаб + ипилимумаб	Ниволумаб 3 мг/кг в/в капельно 30 мин каждые 3 нед и ипилимумаб 1 мг/кг в/в капельно 30 мин 1 раз в 3 нед (4 введения, в дальнейшем про-

должается монотерапия ниволумабом 240 мг в/в капельно 1 раз в 2 нед (только при MSI-H)

Ослабленным пациентам с ECOG >2 показана малотоксичная мо-
нохимиотерапия аналогами пиримидина или симптоматическая тера-
пия.

К вышеперечисленным режимам при неоперабельном генерали-
зованном раке толстой кишки возможно добавление МКА: бевацизу-
маба, цетуксимаба или панитумумаба, что увеличивает продолжи-
тельность жизни.

В режиме монотерапии бевацизумаб малоэффективен. Рекомен-
дуется продолжение терапии бевацизумабом с аналогами пиримиди-
на до прогрессирования заболевания. В случае прогрессирования
возможно продолжение применения бевацизумаба со сменой режима.

Наибольшую активность бевацизумаб демонстрирует в 1-й и 2-й
линиях терапии; добавление бевацизумаба к режимам на основе ок-
салиплатина или иринотекана во 2-й линии лечения достоверно уве-
личивает продолжительность жизни. Во 2-й линии терапии возможно
назначение других антиангиогенных моноклональных антител – аф-
либерцепта или рамуцирумаба, которые применяются только в соче-
тании с режимом FOLFIRI.

В отличие от бевацизумаба, цетуксимаб или панитумумаб актив-
ны как в режиме монотерапии, так и в комбинации с ХТ, но лишь у
пациентов с отсутствием мутации RAS и BRAF и при локализации
первичной опухоли в левых отделах толстой кишки. Цетуксимаб или
панитумумаб не должны применяться с капецитабином, режимами
FLOX, XELOX. Самостоятельная активность цетуксимаба и паниту-
маба позволяет рекомендовать их режиме монотерапии в качестве
3-4-й линии. Совместное применение бевацизумаба и цетуксимаба
или панитумумаба ухудшает результаты лечения и не рекомендуется.

Цели паллиативной ХТ – увеличение продолжительности жизни,
уменьшение симптомов болезни и улучшение качества жизни. Паци-
енты, получившие все 3 активных химиопрепарата (иринотекан, ок-
салиплатин и аналоги пиримидина), имеют достоверно большую про-

должительность жизни. При этом неважно, за сколько линий терапии это удастся реализовать.

Не ясна оптимальная продолжительность 1-й линии терапии. Возможные варианты:

1) непрерывная терапия до прогрессирования заболевания или развития неприемлемых токсических явлений;

2) проведение лечения на протяжении не менее 6 мес. с последующим наблюдением;

3) применение двойной комбинации в течение не менее 3-4 мес. с последующей поддержкой аналогами пиримидина (стратегия «поддерживающей» терапии имеет преимущества перед полным прекращением лечения).

В случае применения комбинации ХТ с применением бевацизумаба поддерживающая терапия бевацизумабом и аналогами пиримидина должна проводиться до появления признаков прогрессирования болезни или неприемлемой токсичности. При использовании комбинации ХТ с цетуксимабом или панитумумабом также показана поддерживающая терапия комбинацией инфузий кальция фолината, фторурацила и цетуксимаба или панитумумаба или монотерапия МКА до прогрессирования заболевания.

У пациентов с прогрессированием заболевания при применении оксалиплатина, иринотекана и аналогов пиримидина, бевацизумаба и цетуксимаба или панитумумаб (по показаниям) возможно назначение регорафениба. В случае низкого функционального статуса пациента начальная доза регорафениба может быть снижена в 1-м курсе.

Проводят терапию регорафенибом в режиме: 80 мг в сутки внутрь – 1-я нед, 120 мг в сутки внутрь – 2-я нед, 160 мг в сутки внутрь – 3-я нед, затем 1 нед перерыва. Эскалация дозы возможна только при удовлетворительной переносимости препарата.

Во 2-й и последующих линиях терапии при наличии в опухоли микросателлитной MIS-H возможно назначение монотерапии ниволумаба или пембролизумаб в монорежиме или комбинацией ниволумаба и ипилимумаба. Последний вариант характеризуется большей частотой получения объективного ответа.

При мутации в гене BRAF в качестве 1-й линии при удовлетворительном состоянии пациента и при отсутствии противопоказаний назначают режим FOLFOXIRI в комбинации с применением МКА бевацизумаба.

При прогрессировании заболевания в ходе 1-й линии терапии при мутации в гене BRAF возможно назначение режима FOLFIRI с использованием афлиберцепта/бевацизумаба/рамуцирумаба или комбинации цетуксимаба или панитумумаба с вемурафенибом/дабрафенибом и траметинибом (табл. 7).

Таблица 7. Режимы применения препаратов во 2-й и последующих линиях терапии колоректального рака с мутацией в гене BRAF

<i>Режим</i>	<i>Схема</i>
FOLFIRI	Иринотекан 180 мг/м ² в виде 90-минутной инфузии в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м ² в/в в течение 2 часов с последующим болюсным введением фторурацила 400 мг/м ² в/в струйно и 46-часовой инфузией фторурацила 2400 мг/м ² (по 1200 мг/м ² в сутки). Начало очередного курса на 15-й день. Возможно добавление бевацизумаба 5 мг/кг, или афлиберцепта 4 мг/кг, или рамуцирумаба 8 мг/кг в/в капельно в 1-й день каждого курса
Иринотекан + BRAF + цетуксимаб	Иринотекан 180 мг/м ² 90-минутная инфузия в 1-й день, цетуксимаб 400 мг/м ² в/в капельно 1-й день, затем по 250 мг/м ² в/в капельно еженедельно с 8-го дня, вемурафениб 960 мг внутрь 2 раза в день ежедневно
BRAF + MEK + панитумумаб	Дабрафениб 150 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно, траметиниб 2 мг 1 раз в день внутрь ежедневно, панитумумаб 6 мг/кг в/в капельно 1 день 1 раз в 2 недели

Показано проведение инфузий фторурацила через центральный венозный доступ (если пациенту проводится 46 часовая в/в инфузия фторурацила).

Симптоматическая терапия

При остром кровотечении выполняют срочное эндоскопическое исследование органов ЖКТ, системную гемостатическую терапию. В зависимости от результатов исследования производят эндоскопическую остановку кровотечения. При невозможности или неэффективности эндоскопического гемостаза проводится экстренное хирургическое вмешательство.

При опухолевом стенозе показано эндоскопическое стентирование зоны опухолевого стеноза или оперативное лечение.

В лечении хронического болевого синдрома показано проведение дистанционной ЛТ, медикаментозной терапии, локорегионарной анестезии в зависимости от причины болевого синдрома.

При лечении асцита возможно применение лапароцентеза.

Целью так называемой «наилучшей поддерживающей терапии» является профилактика и облегчение симптомов заболевания и поддержание качества жизни пациентов и их близких, независимо от стадии заболевания и потребности в других видах терапии. В случае РОК меры, направленные на облегчение основных симптомов, способствуют увеличению продолжительности жизни.

Глава 3.

РАК ПРЯМОЙ КИШКИ

Рак прямой кишки (РПК) – злокачественная опухоль, развивающаяся из клеток эпителия прямой кишки и локализуемая в пределах 15 см от ануса при измерении ригидным ректоскопом.

В клинической практике и при описании результатов научных исследований РПК разделяют на нижеампулярный (0-5 см от анокутанной линии), среднеампулярный (5-10 см от анокутанной линии), вышеампулярный (10-15 см от анокутанной линии).

Этиология и патогенез

У 3-5% больных развитие РПК связано с наличием известных наследственных синдромов. Наиболее распространённые – синдром Линча, семейный аденоматоз толстой кишки и MutYH-ассоциированный полипоз. У оставшихся пациентов рак ободочной и прямой кишки имеет спорадический характер.

В качестве факторов риска развития рассматриваются: хронические воспалительные заболевания толстой кишки (например, язвенный колит, болезнь Крона), курение, алкоголь, превалирование в рационе красного мяса, наличие сахарного диабета, ожирение или повышенный индекс массы тела, низкая физическая активность.

Эпидемиология

РПК занимает лидирующие позиции по заболеваемости и смертности от злокачественных опухолей.

В 2021 г. взято на учет больных с впервые в жизни установленным диагнозом РПК – 28199 человек, из них имели I ст. – 14,3%, II ст. – 35,2%, III ст. – 27,4%, IV ст. – 22,2%, не установлена стадия – 1,0%.

В 2021 г. распространенность РПК составила 121,1 на 100 тыс. населения.

Диагноз РПК подтвержден морфологически в 97,7% случаев.

Летальность больных в течение года с момента установления диагноза РПК составила 19,2%.

Особенности кодирования заболевания по Международной статистической классификации болезней (МКБ-10)
C20 Злокачественное новообразование (ЗНО) прямой кишки.

Классификация

Международная гистологическая классификация (ВОЗ, 2019).

Эпителиальные опухоли

I. Доброкачественные опухоли:

- A. 8211/0 Тубулярная аденома.
- B. 8261/0 Ворсинчатая аденома.
- C. 8263/0 Тубулярно-ворсинчатая аденома.
- D. 8220/0 Аденоматозный полип.
- E. 8213/0 Зубчатая дисплазия.

II. Интраэпителиальная неоплазия (дисплазия), связанная с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника:

8148/2 Железистая интраэпителиальная неоплазия высокой степени.

8148/0 Железистая интраэпителиальная неоплазия низкой степени.

III. Рак:

- 8140/3 Аденокарцинома БДУ.
- 8213/3 Зубчатая аденокарцинома.
- 8262/3 Аденомоподобная аденокарцинома.
- 8265/3 Микропапиллярная аденокарцинома.
- 8480/3 Муцинозная (слизистая) аденокарцинома.
- 8490/3 Рак с диффузным типом роста.
- 8490/3 Перстневидноклеточный рак.
- 8560/3 Железисто-плоскоклеточный рак.
- 8510/3 Медуллярный рак.
- 8220/3 Недифференцированный рак БДУ.
- 8033/3 Рак с саркоматоидным компонентом.
- 8240/3 Нейроэндокринная опухоль БДУ.

8240/3 Нейроэндокринная опухоль G1.
8249/3 Нейроэндокринная опухоль G2.
8249/3 Нейроэндокринная опухоль G3.
8246/3 Нейроэндокринный рак БДУ.
8041/3 Мелкоклеточный рак.
8013/3 Крупноклеточный нейроэндокринный рак.
8154/3 Смешанное нейроэндокринное-ненейроэндокринное новообразование.

Согласно Классификации ВОЗ (2019), гистологическая градация аденокарциномы/рака (исключая нейроэндокринные новообразования) толстой кишки:

- становится 2-ступенчатой вместо ранее используемой 4-ступенчатой: низкая степень злокачественности (включает карциномы G1-G2), высокая степень злокачественности (включает карциномы G3-G4);

- осуществляется на основании подсчета доли железистых структур в инвазивной опухоли (игнорируя мелкие кластеры и отдельные клетки инвазивного фронта);

- в случае неоднородного строения опухоли, оценка проводится по наименее дифференцированному компоненту (игнорируя мелкие кластеры и отдельные клетки инвазивного фронта);

- в целях преемственности рекомендуется временно указывать оба показателя (например, аденокарцинома низкой степени злокачественности – G2).

Стадирование

Стадирование РПК по системе TNM (8-е изд., 2017)

Для рака ободочной и прямой кишки используется единая классификация.

Символ T – характеристика первичной опухоли:

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

Tis – преинвазивный рак (интраэпителиальная инвазия или инвазия собственной пластинки слизистой оболочки).

T1 – опухоль распространяется в подслизистый слой стенки кишки.

T2 – опухоль распространяется на мышечный слой, без прорастания стенки кишки.

T3 – опухоль прорастает все слои стенки кишки с распространением в жировую клетчатку, без поражения соседних органов. Для опухолей, расположенных в верхнеампулярном отделе прямой кишки и ректосигмоидном отделе толстой кишки (покрытых брюшиной), символ T3 характеризует распространение опухоли до субсерозной оболочки (не прорастают серозную оболочку).

T4 – опухоль прорастает в окружающие органы и ткани или серозную оболочку при локализации в верхнеампулярном отделе прямой кишки и ректосигмоидном отделе толстой кишки (покрытых брюшиной).

T4a – прорастание висцеральной брюшины.

T4b – прорастание в другие органы и структуры.

Символ N – наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфоузлах:

NX – недостаточно данных для оценки регионарных лимфоузлов.

N0 – поражения регионарных лимфоузлов нет.

N1 – метастазы в 1-3 (включительно) регионарных лимфоузлах.

N1a – метастазы в 1 регионарном лимфоузле.

N1b – 2-3 лимфоузла.

N1c – диссеминаты в брыжейке без поражения регионарных лимфоузлов.

N2 – метастазы в более чем 3-х регионарных лимфоузлах.

N2a – поражено 4-6 лимфоузлов.

N2b – поражено 7 и более лимфоузлов.

Символ M – наличие или отсутствие отдаленных метастазов:

M0 – отдаленных метастазов нет.

M1 – наличие отдаленных метастазов.

M1a – наличие отдаленных метастазов в одном органе.

M1b – наличие отдаленных метастазов более чем в одном органе.

M1c – метастазы по брюшине.

Группировка по стадиям представлена в табл. 8.

Таблица 8. Стадирование РПК

Стадия	T	N	M
0	is	0	0
I	1, 2	0	0
II	3, 4	0	0
IIA	3	0	0
IIB	4a	0	0
IIC	4b	0	0
III	Любая	1, 2	0
IIIA	1, 2	1	0
	1	2a	0
IIIB	3, 4a	1	0
	2, 3	2a	0
IIIC	4b	1, 2a, 2b	0
	4a	2a	0
	3, 4a	2b	0
IV	Любая	Любая	1
IVa	Любая	Любая	1a
IVb	Любая	Любая	1b
IVc	Любая	Любая	1c

Стадирование по Kikuchi раннего РПК

При планировании местного иссечения T1 РПК проводится детальное стадирование заболевания на основании данных МРТ и УЗ-колоноскопии по следующим критериям:

T1sm1 – глубина инвазии подслизистого слоя до 1/3.

T1sm2 – умеренная глубина инвазии подслизистого слоя – до 2/3.

T1sm3 – полная инвазия опухолью всего подслизистого слоя.

Окончательное стадирование проводится по результатам гистологического исследования после удаления опухоли.

МРТ-подклассификация Т3 РПК

Для персонализации показаний к лечению Т3 РПК используется основанная на данных МРТ дополнительная классификация:

Т3а – инвазия в мезоректальную клетчатку менее 1 мм.

Т3b – инвазия в мезоректальную клетчатку 1-5 мм.

Т3с – инвазия в мезоректальную клетчатку 5-15 мм.

Т3d – инвазия в мезоректальную клетчатку более 15 мм.

Клиника

Чаще всего ранние стадии РПК протекают без клинической симптоматики, что значительно затрудняет диагностику и своевременное выявление заболевания.

Со временем прогрессирование опухоли начинает проявляться разнообразными симптомами. Самые распространенные проявления: нарушение дефекации (запоры или поносы), кишечная непроходимость, кровотечение из заднего прохода, примесь крови в кале, анемия неясной этиологии, боль внизу живота, «ленточный» («карандашный») стул.

По мере развития опухоли усиливается выраженность общей симптоматики, включающей отсутствие аппетита, общую слабость, недомогание, потерю веса вплоть до кахексии.

РПК осложняется кровотечением, а при регулярных потерях крови – анемией, снижением массы тела вплоть до истощения.

На поздних стадиях заболевания наблюдаются признаки интоксикации организма продуктами некроза опухолевой ткани.

РПК может способствовать развитию инфекционного процесса, вплоть до абсцессов, флегмон и пельвиоперитонита.

ДИАГНОСТИКА

Жалобы и анамнез

Проводится тщательный сбор жалоб и анамнеза у пациента с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения.

У 3-5% больных РПК развитие заболевания связано с наличием известных наследственных синдромов. Наиболее распространённые – синдром Линча, семейный аденоматоз толстой кишки и MutYH-ассоциированный полипоз.

У всех больных РПК проводится сбор семейного анамнеза и анализ его на соответствие критериям Amsterdam II и рекомендациям Bethesda с целью выявления пациентов с наследственными формами заболевания.

Соответствие критериям Amsterdam – показание для направления на консультацию генетика и генетическое тестирование. Соответствие рекомендациям Bethesda – показание для тестирования на микросателлитную нестабильность (MSI). При выявлении микросателлитной нестабильности (MSI-H) показано направление к генетику, генетическое тестирование.

В РФ до 25-30% пациентов с генетически подтвержденным синдромом Линча не соответствует критериям Amsterdam, поскольку у них отсутствует отягощенный семейный анамнез. В этой связи для отбора российских пациентов с подозрением на синдром Линча были разработаны оригинальные критерии, которые учитывают их популяционные особенности.

Физикальное обследование

Всем больным РПК до начала лечения проводят тщательный общий и местный физикальный осмотр, включающий пальцевое ректальное исследование, оценку нутритивного статуса с целью дальнейшего определения плана диагностики и лечения.

Лабораторная диагностика

Всем пациентам с РПК до начала лечения выполняют общий (клинический) анализ крови, анализ крови биохимический общетерапевтический, коагулограмму (ориентировочное исследование системы гемостаза) для определения дальнейшей тактики диагностики, лечения, оценки прогноза.

Коагулограмму обязательно выполняют перед хирургическим лечением, у остальных пациентов – при наличии клинических показаний.

Всем пациентам с РПК до начала лечения проводят исследование уровня ракового эмбрионального антигена в крови (РЭА) для определения дальнейшей тактики диагностики, лечения, оценки прогноза.

Конкретный набор параметров биохимического анализа крови и коагулограммы определяет лечащий врач индивидуально, с учётом особенностей конкретного пациента.

Инструментальная диагностика

Всем пациентам выполняют *ректороманоскопию* в качестве скрининга РПК с определением локализации опухоли в прямой кишке и измеряют расстояние от анокутанной линии только ригидным ректоскопом для дальнейшего определения оптимальной тактики диагностики и лечения заболевания.

Дело в том, что при определении локализации опухоли на основании данных исследований с использованием гибких эндоскопов возможно искусственное завышение расстояния от анокутанной линии за счёт того, что эндоскопы могут дополнительно изгибаться в просвете кишки. Это может отразиться на неверной постановке диагноза и ошибочному выбору плана лечения.

Определение расстояния от анокутанной линии на основании данных МРТ может быть точным, однако эта методика не стандартизована и значительно зависит от опыта специалиста-рентгенолога.

С целью установления диагноза всем пациентам с подозрением на РПК выполняют *колоноскопию (КС)*.

КС позволяет непосредственно визуализировать опухоль, определить её размеры, локализацию и макроскопический тип, оценить угрозу осложнений (кровотечение, перфорация), а также получить материал для морфологического исследования.

Для получения достаточного количества материала требуется выполнить несколько (3-5) биопсий стандартными эндоскопическими щипцами.

При подслизистом инфильтративном росте опухоли возможен ложноотрицательный морфологический результат, что требует повторной глубокой биопсии.

Чувствительность и специфичность метода возрастает при использовании современных технологий эндоскопической визуализации (увеличительной эндоскопии, узкоспектральной эндоскопии, хромоэндоскопии, флуоресцентной диагностики).

Если КС не была выполнена на дооперационном этапе, ее необходимо провести в течение 3-6 мес после хирургического лечения.

Пациентам, у которых выполнение КС до начала лечения невозможно из-за выраженного опухолевого стеноза или других объективных причин, выполняют *ирригоскопию или КТ-колонографию* до начала лечения или КС в течение 3-6 мес после хирургического лечения для исключения наличия синхронных опухолей и полипов в ранее необследованных участках толстой кишки.

Необходимость выполнения полного обследования толстой кишки диктуется высоким риском выявления синхронных полипов и рака вышележащих отделов толстой кишки.

С целью стадирования всем больным с РПК выполняют *МРТ малого таза* для определения тактики лечения.

МРТ малого таза позволяет определить локализацию, протяженность, глубину инвазии опухоли, оценить состояние регионарных лимфоузлов.

В протоколе заключения МРТ малого таза при РПК у всех пациентов с целью оптимального составления плана лечения указывают следующую информацию:

- размеры опухоли, глубину инвазии в стенку прямой кишки, минимальное расстояние от края опухоли до мезоректальной фасции,
- количество и размеры лимфоузлов параректальной клетчатки, наличие МР-признаков их злокачественного поражения, вовлечение мезоректальной фасции в опухолевый процесс потенциально поражёнными лимфоузлами,

– наличие венозной инвазии, количество и размеры экстрафасциальных лимфоузлов, наличие МР-признаков их злокачественного поражения;

– для рака нижеампулярного отдела прямой кишки: наличие инвазии внутреннего сфинктера/межсфинктерного пространства/ наружного сфинктера/мышц поднимающих задний проход.

Современные режимы МРТ с использованием диффузновзвешенных изображений могут повысить информативность проводимого исследования.

КТ органов брюшной полости и грудной клетки является стандартом уточняющей диагностики при РПК в большинстве развитых стран. Выполнение только УЗИ допустимо только при технической невозможности проведения КТ.

С целью исключения метастатического поражения органов брюшной полости всем пациентам выполняют *КТ органов брюшной полости* с в/в контрастированием, при невозможности выполнения – УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

У пациентов с метастатическим поражением печени оценивают резектабельность метастазов в печени по данным *МРТ брюшной полости с в/в контрастированием* или КТ брюшной полости с в/в контрастированием.

Для оценки резектабельности метастазов колоректального рака в печени предпочтительно использование *МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием*. Пациентам с противопоказанием к использованию в/в контрастирования возможно выполнение МРТ с режимом DWI.

МРТ позволяет у 10-20% пациентов выявить не определяемые по данным УЗИ метастазы и сократить количество эксплоративных операций и операций в объёме R2.

МРТ обладает наиболее высокой чувствительностью по сравнению с другими диагностическими методами, в особенности в отношении метастазов размерами менее 1 см. Не допускается планирование резекции метастазов на основании данных только УЗИ печени или КТ без в/в контрастирования.

Больным с противопоказанием к выполнению МРТ рекомендуется выполнение КТ с внутривенным контрастированием или ПЭТ-КТ с в/в контрастированием.

КТ органов грудной клетки является стандартом уточняющей диагностики при РПК в большинстве развитых стран для исключения метастазов в легкие, лимфоузлы средостения. На практике данное исследование может быть заменено у пациентов с небольшой местной распространенностью опухолевого процесса.

КТ позволяет у 20-25% пациентов выявить не определяемые по данным рентгенографии метастазы и сократить количество эксплоративных операций и операций в объёме R2. Не допускается планирование резекции метастазов в лёгких на основании данных только рентгенографии органов грудной клетки.

Всем пациентам выполняют ЭКГ с целью оценки функции сердца и исключения сопутствующих заболеваний.

У пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию, ЭКГ выполняется по клиническим показаниям.

Пациентам, которым планируется местное иссечение по поводу раннего РПК, выполняют *эндоректальное УЗИ* с целью более детального стадирования и исключения наличия противопоказаний к этому виду лечения.

Выполняют *остеосцинтиграфию* при подозрении на метастатическое поражение костей скелета, с целью его исключения.

Выполняют под контролем УЗИ/КТ *биопсию лимфоузлов, подозрительных в отношении метастатических очагов*, при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения.

Выполняют *ПЭТ-КТ* при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения.

Спорна необходимость выполнения ПЭТ/КТ для исключения экстрапеченочных метастазов при решении вопроса о метастазэктомии, ибо данный метод обследования меняет тактику лечения лишь у 8% пациентов и не влияет на общую выживаемость.

Выполняют *лапароскопию* при подозрении на диссеминацию опухоли по брюшине, когда их выявление принципиально меняет тактику лечения.

Выполняют *MPT или КТ головного мозга* с в/в контрастированием при подозрении на метастатическое поражение головного мозга, с целью его исключения.

Другие диагностические исследования

Пациентам при положительном результате биопсии в заключении указывают гистологический тип опухоли и степень её дифференцировки для определения оптимальной тактики лечения.

Пациентам с подозрением на РПК при сомнительном результате морфологического исследования биоптатов выполняют взятие биопсийного материала повторно для исключения или подтверждения РПК.

Пациентам с подозрением на РПК при отрицательном результате биопсии (диагноз новообразования не верифицирован) для определения тактики лечения принимают решение о необходимости выполнения повторной биопсии индивидуально, с учётом наличия признаков злокачественного роста по данным эндоскопических и рентгенологических методов обследования.

При подготовке к хирургическому лечению в целях выбора алгоритма лечения пациента и оценки его функционального статуса выявляют сопутствующие заболевания у пациента с проведением необходимых диагностических исследований.

С этой целью проводятся ЭКГ, холтеровское мониторирование сердечной сердечного деятельности ритма, исследование функции внешнего дыхания, УЗДГ сосудов шеи и нижних конечностей, консультации врача-кардиолога, врача-эндокринолога, врача-невропатолога и других профильных специалистов

Пациентам с метастатическим РПК выполняют молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене KRAS, NRAS, BRAF и определение микросателлитных повторов ДНК в биопсийном (операционном) материале методом ПЦР, если диагностированы отдален-

ные метастазы, что может повлиять на выбор таргетного агента в лечении метастатического процесса.

Молекулярно-генетические исследования с целью исключения наследственных форм заболевания рекомендуются в следующих случаях:

1. Подозрение на синдром Линча – выполняется молекулярно-генетическое исследование мутаций в генах MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 в крови:

- при соответствии пациента критериям Amsterdam II;
- при наличии у пациента родственника первой или второй линии с установленным диагнозом синдрома Линча;
- при развитии у пациентки рака эндометрия в возрасте до 50 лет.

2. Подозрение на синдром Линча у пациентов, не отвечающих критериям Amsterdam. При соответствии критериям Bethesda выполняется тестирование опухоли на определение микросателлитных повторов ДНК в биопсийном (операционном) материале методом ПЦР, при выявлении MSI-H – молекулярно-генетическое исследование мутаций в генах MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 в крови.

3. Подозрение на семейный аденоматоз – тестирование на мутацию гена APC:

- при наличии у пациента более 100 полипов кишечника;
- при наличии у пациента родственника первой линии с установленным диагнозом семейного аденоматоза толстой кишки (при наличии родственника с выявленной наследственной мутацией гена APC).

4. Подозрение на наличие аттенуированной формы семейного аденоматоза (от 20 до 100 полипов) – молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене APC. MutYH-ассоциированный полипоз – молекулярно-генетическое исследование мутаций гена MutYH – пациенты, у которых выявлено более 20 полипов толстой кишки, но с отрицательным анализом на мутацию APC:

- пациенты, у которых в семье прослеживается рецессивное наследование семейного аденоматоза;
- пациенты, у которых полипы выявляются в более позднем возрасте (34-44 лет).

За исключением MutYH-ассоциированного полипоза и синдрома Блума, все наследственные синдромы, связанные с развитием колоректального рака, носят аутосомно-доминантный характер. При наличии яркого семейного анамнеза злокачественных заболеваний пациентам с исключённым семейным аденоматозным полипозом и синдромом Линча показана консультация генетика для потенциального выявления более редких заболеваний: синдромов Пейтца–Егерса, Ли–Фраумени, Блума, Коудена, ювенильного полипоза, олигодонтии и колоректального рака.

Проводят патологоанатомическое исследование операционного материала, при этом в заключении отражают следующие параметры для определения прогноза заболевания и тактики дальнейшего лечения:

- 1) расстояние до проксимального и дистального краёв резекции;
- 2) размеры опухоли;
- 3) гистологический тип опухоли (согласно Классификации ВОЗ);
- 4) степень злокачественности опухоли (низкая, высокая);
- 5) pT;
- 6) pN (с указанием общего числа исследованных и поражённых лимфоузлов);
- 7) в случае выявления при рутинном окрашивании или иммуногистохимически в лимфоузле не более 200 изолированных опухолевых клеток, считать лимфоузел метастазнегативным (N0);
- 8) наличие в периколярной жировой ткани изолированных опухолевых депозитов без предсуществующих структур лимфоузла (иначе следует относить к метастазу), сосудистых структур (иначе следует относить к сосудистой инвазии) или нервов (иначе следует относить к периневральной инвазии);
- 9) наличие поражения проксимального края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован);
- 10) наличие поражения дистального края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован);

11) макроскопически оценить объем выполненной хирургом диссекции регионарной клетчатки в пределах мезоректальной фасции (согласно методике P. Quirke): TMEG1/G2/G3;

12) при микроскопическом исследовании указать расстояние в миллиметрах от ближайшего фокуса опухоли (первичный очаг или депозит или метастаз) до маркированного красителем циркулярного края резекции (согласно методике P. Quirke);

13) наличие интрамуральной и экстрамуральной сосудистой инвазии (отрицательный результат также должен быть констатирован);

14) наличие перинеуральной инвазии (отрицательный результат также должен быть констатирован);

15) гистологическая градация инвазивного фронта опухоли (tumor-budding) по 3-х ступенчатой схеме, а также характера роста аденокарциномы/рака (инфильтративный, экспансивный);

16) гистологические признаки, значимо ассоциированные с MSI-H (зубчатая, перстневидноклеточная, муцинозная и медуллярная аденокарцинома, интра- и перитуморальная лимфоидная инфильтрация, правосторонняя локализация опухоли);

17) степень регрессии опухоли (TRG1-TRG5) по шкале Mandard (при наличии предшествующего комбинированного лечения);

18) поражение апикального лимфоузла при его наличии в препарате (отрицательный результат также должен быть констатирован).

В заключении при патологоанатомическом исследовании операционного материала при трансанальном эндоскопическом удалении РПК для определения прогноза заболевания и дальнейшей тактики лечения указывать следующие параметры:

1) расстояние до ближайшего края резекции (латерального и вертикального);

2) размеры опухоли;

3) гистологический тип опухоли (согласно Классификации ВОЗ);

4) степень злокачественности опухоли (низкая, высокая);

5) наличие фрагментации препарата;

6) pT с указанием глубины подслизистой инвазии опухоли;

7) наличие лимфоваскулярной инвазии (отрицательный результат тоже должен быть констатирован);

8) наличие перинеуральной инвазии (отрицательный результат тоже должен быть констатирован);

9) гистологическая градация инвазивного фронта опухоли (tumor-budding) по 3-х ступенчатой схеме, а также характера роста аденокарциномы/рака (инфильтративный, экспансивный).

ЛЕЧЕНИЕ

Назначение и применение лекарственных препаратов в конкретной клинической ситуации определяется в соответствии с инструкциями по применению конкретных лекарственных препаратов с реализацией представленных в инструкции мер предосторожности при их применении.

Лечение плоскоклеточного РПК проводится в соответствии с принципами, описанными в клинических рекомендациях по лечению плоскоклеточного рака анального канала, с целью улучшения результатов лечения и повышения частоты проведения органосохраняющего лечения.

Хирургическое вмешательство – основной метод радикального лечения больных РПК, за исключением плоскоклеточного рака прямой кишки.

По показаниям дополнительно проводится адъювантная/ неоадъювантная ХТ, ЛТ, химиолучевая терапия.

Предоперационное лечение

С целью улучшения локального контроля заболевания проводят *предоперационную лучевую или химиолучевую терапию* всем пациентам со следующими стадиями РПК: сТлюбоеN1–2M0 рак ниже- и среднеампулярного отделов прямой кишки, сТ2-4N0M0 рак нижеампулярного отдела прямой кишки, сТ3с–4N0M0 рак среднеампулярного отдела прямой кишки, сТлюбоеN2M0, сТ4bN0-2M0 рак верхнеампулярного отдела прямой кишки.

Пациентам с РПК с резектабельными отдалёнными метастазами и благоприятным прогнозом проводят предоперационную ЛТ по показаниям, аналогичным таковым для неметастатического РПК (сТлюбоеN1–2M1 рак нижне- и среднеампулярного отделов прямой кишки, сТ2-4N0M1 рак нижнеампулярного отдела прямой кишки, сТ3с-4N0M1 рак среднеампулярного отдела прямой кишки, сТлюбоеN2M1, сТ4b-N0–2M1 рак верхнеампулярного отдела прямой кишки).

В остальных ситуациях решение о проведении ЛТ при метастатическом РПК принимается индивидуально, с учётом прогноза заболевания, наличия симптомов со стороны первичной опухоли.

Используют следующие *режимы лучевой и химиолучевой терапии*:

1) курс дистанционной конформной ЛТ. РОД на первичную опухоль и зону регионарного метастазирования РОД 5 Гр, 5 фракций до СОД 25 Гр в течение 5 последовательных дней или

2) курс дистанционной конформной ЛТ в комбинации с ХТ фторпиримидинами. ЛТ: РОД 1,8-2 Гр, СОД 44 Гр на зоны регионарного метастазирования. СОД 50-54 Гр на первичную опухоль. Лечение ежедневно, 5 раз в нед, фотонами 6-18 МэВ.

Объём облучения на зону регионарного метастазирования должен включать пресакральные, параректальные, obturatorные, внутренние подвздошные, нижние брыжеечные лимфоузлы. Начинается дистанционная ЛТ с объемного 3D–планирования и выполняется по технологии конформной ДТ.

Предлучевая топометрическая подготовка включает в себя выполнение КТ и МРТ исследований, на основании чего формируется план облучения. Точность воспроизведения условий ЛТ контролируется с помощью системы портальной визуализации.

Возможно проведение ЛТ на протонных ускорителях энергией 70-250 МэВ с использованием протонных комплексов.

В сравнении с послеоперационной химиолучевой терапией эффективность предоперационной химиолучевой терапии выше, а токсичность меньше, поэтому применение послеоперационной ЛТ (54 Гр

по 1,8-2 Гр за фракцию на фоне терапии фторпиримидинами) допустимо только у пациентов, которым по каким-либо причинам такое лечение не было выполнено на дооперационном этапе или при выявлении положительного циркулярного края резекции после хирургического лечения.

Пролонгированные курсы ЛТ при РПК проводят на фоне ХТ фторпиримидинами, с целью повышения эффективности лечения.

Пациентам с раком нижеампулярного отдела прямой кишки и пациентам с вовлечением мезоректальной фасции показано проведение *пролонгированных курсов химиолучевой терапии* с СОД 50-56 Гр.

Альтернативные режимы ЛТ с меньшей вероятностью обеспечивают регрессию и повышение резектабельности опухоли.

После пролонгированного курса химиолучевой терапии проводят хирургическое лечение не ранее 7 и не позднее 12 нед с целью достижения максимального эффекта терапии и снижения риска послеоперационных осложнений.

При отсутствии осложнений 3-4 степени возможно *дополнительное проведение ХТ* по схеме mFOLFOX6 или XELOX (капецитабин 2000 мг/м² в сутки с 1-го по 14-й день, оксалиплатин 130 мг/м² в 1-й день, каждые 3 нед.) во время интервала до хирургического лечения (при условии продолжительности интервала не более 18 нед).

Возможна редукция доз схемы ХТ с учётом возможного риска осложнений и состояния пациента.

После курса ЛТ РОД 5 Гр, СОД 25 Гр с целью достижения максимального эффекта и снижения риска осложнений проводят хирургическое лечение через 1-7 дней или через 6-8 нед с целью достижения максимального эффекта терапии и снижения риска послеоперационных осложнений.

До хирургического лечения предпочтительно проведение консолидирующей ХТ по схеме FOLFOX (не более 9 курсов) или XELOX (не более 6 курсов) (капецитабин 2000 мг/м² в сутки внутрь с 1-го по 14-й день, оксалиплатин 130 мг/м² в 1-й день в/в кап, каждые 3 нед).

При длительном интервале после ЛТ может снижаться риск послеоперационных осложнений, однако более выражены лучевые реакции со стороны вошедших в зону лечения тканей.

При локализованном РПК (T1sm3–T2–3bN0–1M0 рак нижне- и среднеампулярного отделов прямой кишки) в медицинских организациях, в которых имеется опыт проведения подобного лечения, рассматривают возможность проведения курса химиолучевой терапии с дальнейшим использованием тактики «наблюдения и ожидания» с целью выполнения органосохраняющего лечения в случае полного клинического ответа на химиолучевую терапию.

Больным при локализованном РПК, которым показано выполнение операций в объёме низкой передней резекции прямой кишки или брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки, потенциально связанных со значительным снижением качества жизни, в условиях НМИЦ и федеральных клиник возможно проведение радиального курса химиолучевой терапии (СОД не менее 50 Гр) с последующим наблюдением. У значительного числа пациентов удается достичь стойкой полной регрессии опухоли.

Условиями для проведения данной тактики лечения являются:

- полное информированное согласие пациента с указанием возможных осложнений химиолучевой терапии и альтернативных вариантов лечения;
- возможность явки пациента на контрольные обследования не реже 4 раз в год в течение не менее чем 3 лет после завершения химиолучевой терапии.

Данная стратегия применима только в медицинских организациях, в которых имеется опыт проведения подобного лечения, т.к. связана с рядом дополнительных рисков для пациентов, требует наличия мультидисциплинарной команды специалистов, включающей хирурга-онколога, врача-эндоскописта, специалиста в области МРТ диагностики опухолей малого таза, лучевого терапевта, химиотерапевта, имеющих опыт ведения пациентов с тактикой «наблюдения и ожидания».

Во время каждого контрольного обследования пациенту должны быть выполнены: пальцевое исследование прямой кишки, МРТ малого таза, видеоректоскопия.

При возможности выполнения операция в объёме передней резекции прямой кишки с парциальной мезоректумэктомией, связанной с меньшим риском снижения качества жизни, использование тактики «наблюдения и ожидания» не оправдано и может рассматриваться только у пациентов с объективными противопоказаниями или крайне высоким риском проведения радикального хирургического лечения.

Возможно проведение *тотальной неoadъювантной ХТ (или периоперационной) ХТ* пациентам РПК сT4NлюбаяM0 и сTлюбаяN1–2M0 с целью увеличения безрецидивной выживаемости.

Под *тотальной неoadъювантной ХТ* подразумевается проведение курса адъювантной ХТ на дооперационном этапе, до или после лучевой/химиолучевой терапии. Количество курсов ХТ выбирается согласно принципам, описанным в разделе по адъювантной ХТ. Стадирование выполняется на основании данных МРТ.

Периоперационная ХТ подразумевает проведение части курсов ХТ на дооперационном, а части – на послеоперационном этапе. Потенциальные преимущества включают более высокую частоту проведения полного курса ХТ и влияние на степень регрессии опухоли. Потенциальные недостатки – избыточное назначение ХТ больным с завышением стадии по данным МРТ.

При исходно нерезектабельном РПК (T4bN0–2M0) с целью достижения максимальной регрессии опухоли показано проведение *мелкофракционной дистанционной конформной ЛТ в комбинации с ХТ* фторпиримидинами и последующей повторной оценкой резектабельности в условиях специализированных медицинских организаций.

При вколоченных неподвижных опухолях, растающих в окружающие органы и ткани, когда исходная возможность выполнения резекции в объёме R0 сомнительна, показана ЛТ СОД не менее 50 Гр на первичную опухоль. При технической доступности использования линейных ускорителей в режиме многопольного облучения с защитой

окружающих тканей IMRT, VMAT СОД может быть увеличена до 58 Гр.

При отсутствии осложнений 3-4 степени возможно дополнительное проведение ХТ по схеме XELOX или FOLFOX во время интервала до хирургического лечения. Через 10-12 нед после окончания курса химиолучевой терапии повторно выполняется МРТ малого таза, оценивается операбельность опухоли. Если резектабельность опухоли не достигнута, допустимо назначение полихимиотерапии в режиме XELOX или FOLFOX 4-6 курсов с последующей МРТ малого таза для оценки эффекта.

В случае осложненного течения со стороны первичной опухоли (кровотечение, непроходимость, наличие связанных с опухолью свищей), перед химиолучевой терапией рассматривают вопрос о колостомии/стентировании прямой кишки, как альтернативы паллиативной резекции прямой кишки.

Дальнейшие варианты лечения включают попытку радикального хирургического лечения, паллиативное хирургическое лечение, паллиативную лекарственную терапию.

У пациентов старческого возраста с тяжёлыми сопутствующими заболеваниями допустимо проведение дистанционной конформной ЛТ РОД 5 Гр, СОД 25 Гр в течение 5 дней с пролонгированным интервалом (6-10 нед) до оценки эффекта и решения вопроса о проведении хирургического вмешательства. С целью увеличения шанса резектабельности после химиолучевой терапии возможно проведение системной ХТ.

При местно-распространённом РПК (Т3–4N0–2M0) с MSI-H с целью достижения полного клинического эффекта показано проведение 6 мес терапии анти-PD-антителами.

Общие принципы хирургического лечения.

Хирургическое лечение неметастатического РПК

При технической доступности и при наличии квалифицированной хирургической бригады в специализированных клиниках выполняют хирургическое лечение РПК *лапароскопическим доступом* для

ускорения периода реабилитации пациентов и снижения риска периоперационных осложнений.

Лапароскопические резекции прямой кишки имеют ряд преимуществ, включая раннюю реабилитацию пациентов, снижение частоты развития и выраженности спаечного процесса, меньшее использование опиоидных анальгетиков, снижение сроков госпитализации, меньший риск развития послеоперационных грыж и лучший косметический результат операции. По своей онкологической эффективности лапароскопические операции по поводу РПК не уступают открытым вмешательствам, однако, требуют соответствующей подготовки хирургической бригады. Возможно использование роботического хирургического доступа, однако его преимущества перед лапароскопическим не доказаны.

При наличии противопоказаний к формированию первичного анастомоза с целью снижения риска послеоперационных осложнений выполняют обструктивную резекцию с формированием концевой колостомы (операция Гартмана).

Для минимизации риска рецидивов РПК выполняют следующие операции: передняя резекция прямой кишки, низкая передняя резекция прямой кишки, брюшно-анальная резекция прямой кишки, операция Гартмана, брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки.

Мобилизация прямой кишки должна выполняться только острым путем с соблюдением принципов тотальной или частичной мезоректумэктомии (необходимо удаление мезоректума не менее 5 см дистальнее опухоли) с сохранением тазовых вегетативных нервов.

При распространении опухоли за пределы мезоректальной фасции показано экстрафасциальное удаление прямой кишки. При выполнении мультивисцеральных резекций для рассечения тканей предпочтительно использовать электрохирургические и ультразвуковые инструменты с целью уменьшения кровопотери.

Дистальная граница резекции должна составлять не менее 2 см по стенке кишки и не менее 5 см по мезоректальной клетчатке из-за риска ретроградного лимфогенного метастазирования.

Нижняя брыжеечная артерия лигируется непосредственно у места отхождения от аорты либо непосредственно ниже уровня отхождения левой ободочной артерии, перевязка нижней брыжеечной вены – ниже тела поджелудочной железы, что позволяет мобилизовать левые отделы ободочной кишки (при необходимости с полной мобилизацией селезеночного изгиба) для формирования колоректального анастомоза без натяжения.

Допустима перевязка нижней брыжеечной вены на том же уровне, что и нижней брыжеечной артерии. При этом следует при технической возможности сохранять преаортальное и нижнее брыжеечное вегетативные нервные сплетения.

Мобилизацию прямой кишки производят в межфасциальном пространстве с сохранением (при отсутствии опухолевого поражения) правого и левого подчревных нервов, тазовых сплетений и внутренностных нервов. Рутинное выполнение расширенной аортоподвздошно-тазовой лимфодиссекции не рекомендуется. При выполнении тотальной мезоректумэктомии (локализация опухоли ниже 10 см от края ануса) и формировании низкого колоректального анастомоза целесообразно формировать превентивную коло- или илеостому. После тотальной мезоректумэктомии операция может завершаться формированием тазового толстокишечного резервуара или анастомоза «бок-в-конец» для улучшения функциональных результатов лечения.

Выполнение экстралеваторной экстирпации прямой кишки показано пациентам с подтверждённым МРТ вращением опухоли в мышцы тазового дна.

При вовлечении в опухолевый процесс соседних органов и тканей возможно расширение объема хирургического вмешательства до передней, задней или тотальной экзентерации малого таза.

У пациентов с кишечной непроходимостью, а также со свищами, вызванными РПК, следует ограничиться формированием двуствольной трансверзо- или сигмостомы с целью проведения последующего комбинированного лечения и повышения вероятности выполнения хирургического лечения в объёме R0.

У пациентов с не купируемым консервативно клинически значимым кровотечением и/или перфорацией с развитием перитонита, вызванными РПК, на первом этапе выполняют оперативное вмешательство с соблюдением принципов тотальной мезоректумэктомии. При других осложнениях опухолевого процесса предпочтение следует отдавать формированию временной или постоянной кишечной стомы.

Выполнение при кишечной непроходимости на первом этапе хирургического вмешательства с удалением первичной опухоли возможно только в отдельных случаях по решению онкологического консилиума с участием хирурга-онколога, лучевого терапевта, химиотерапевта и документированным обоснованием невозможности проведения предоперационного лечения.

В отдельных случаях, при условии наличия в клинике должного опыта и оборудования, разрешение непроходимости возможно путем стентирования с последующей подготовкой пациента к плановому хирургическому или комбинированному лечению.

Выбор в пользу формирования трансверзо- или сигмостомы должен определяться планом последующего хирургического лечения. Если наиболее вероятный объем последующей операции – брюшно-промежностная экстирпация или обструктивная резекция прямой кишки (при локализации опухоли ниже 5 см от анодермальной линии и/или при вовлечении в опухолевый процесс мышц тазового дна и/или при исходной полной анальной инконтиненции) предпочтение следует отдавать формированию двухствольной сигмостомы.

В остальных ситуациях (при планировании любого вида сфинктеросохраняющих операций) предпочтение следует отдавать формированию трансверзостомы, которую в дальнейшем можно использовать как превентивную после формирования сигморектального анастомоза.

Пациентам, которым выполнены операции по поводу РПК с формированием временной кишечной стомы, с целью снижения риска послеоперационных осложнений выполняют закрытие стомы (колостомы или илеостомы) не ранее 12 нед после операции.

У отдельных пациентов с низким риском послеоперационных осложнений по решению консилиума возможно закрытие превентивных коло- или илеостом в более ранние сроки, но только после эндоскопической (видеоколоноскопия) и рентгенологической (проктография) проверки состоятельности межкишечного анастомоза. В общей популяции риск осложнений при раннем закрытии стом выше. Закрытие колостомы или илеостомы в процессе адьювантной ХТ возможно и не связано с повышенным риском послеоперационных осложнений.

При раннем РПК 0-I стадии (Tis–T1sm1–sm2N0M0) выполняют хирургическое лечение методом трансанального полнослойного эндоскопического удаления опухоли или эндоскопической подслизистой диссекции с целью сохранения органа.

Особенность – благоприятный прогноз (5-летняя выживаемость более 90%) и возможность применения органосохранных и функционально-щадящих способов лечения с высокой эффективностью.

При отсутствии в клинике оборудования для выполнения трансанального эндоскопического удаления опухоли или опыта выполнения эндоскопической подслизистой диссекции показано направление пациента в специализированный центр, где возможно проведение необходимого лечения.

Показания к проведению органосохранного лечения:

- размеры опухоли < 3 см;
- поражение не более 30% окружности кишки;
- подвижность образования;
- умеренно- или высокодифференцированная аденокарцинома.

Трансанальная эндоскопическая резекция (ТЕО, ТЕМ, TAMIS) должна сопровождаться полнослойным иссечением стенки кишки с прилежащей мезоректальной клетчаткой.

При выявлении после морфологического исследования удаленной трансанально опухоли факторов негативного прогноза выполняется стандартная операция с тотальной мезоректумэктомией (ТМЭ).

Факторы негативного прогноза:

- стадия \geq pT1sm3;
- поражение краев резекции;

- сосудистая или перинеуральная инвазия;
- низкодифференцированная или слизистая аденокарцинома;
- перстневидноклеточный рак;
- степень почкования опухоли (tumor budding) 2-3.

Адьювантная терапия не проводится.

При раннем локализованном раке средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки, а также при раке вышеампулярного отдела прямой кишки, не вовлекающем мезоректальную фасцию (сT1sm3N0M0 нижеампулярном РПК и сT1sm3–2–3bN0M0 раке среднеампулярного отдела прямой кишки, сT1–4aN0–1M0 раке вышеампулярного отдела прямой кишки) показано выполнение тотальной или частичной мезоректумэктомии без предоперационного лечения, с целью снижения рисков побочных эффектов лечения.

При выявлении после операции: поражения опухолью циркулярного края резекции; pTлюбоеN2; pT3–4Nлюбое для рака нижеампулярного отдела прямой кишки; pT3c–4Nлюбое для рака среднеампулярного отдела прямой кишки назначается послеоперационная химиолучевая терапия.

При условии выполнения операции в специализированном центре и подтверждении в морфологическом заключении удовлетворительного/высокого качества мезоректумэктомии (обязательна задокументированная оценка качества мезоректумэктомии в патологоанатомическом заключении) возможно отказаться от проведения послеоперационной химиолучевой терапии.

В случае отсутствия предоперационного лечения при II–III стадии РПК, проведение адьювантной ХТ определяется правилами ее назначения, как при раке ободочной кишки.

Лечение пациентов с резектабельными метастазами в печени

Всех пациентов с изолированным метастатическим поражением печени/лёгких на долечевном этапе обсуждают совместно врачами-хирургами и врачами-онкологами, имеющими опыт выполнения резекций печени, легких.

При генерализованном РПК с резектабельными/потенциально резектабельными синхронными метастазами в печень и/или лёгкие выполняют хирургическое вмешательство, как только метастазы будут признаны резектабельными, с целью улучшения результатов лечения.

Тактика лечения зависит от исходной резектабельности метастатических очагов. Наилучших результатов возможно добиться при достижении края резекции не менее 1 мм. При исходной возможности выполнения R0 резекции метастазов рака прямой кишки в печень или лёгкие, а также при переходе метастатического поражения этих органов в резектабельное состояние в процессе химиотерапевтического лечения проведение хирургического лечения в объёме R0 может обеспечить 5-летнюю выживаемость у 30-50% пациентов.

Пациентам, которые ранее получали химиотерапевтическое лечение, хирургическое вмешательство в объёме R0 необходимо выполнять, как только метастазы станут резектабельными. Пролонгация ХТ может приводить к повышению частоты токсических поражений печени, а также к «исчезновению» части метастазов, что затрудняет их идентификацию хирургом во время резекции.

При наличии симптомной первичной опухоли (угрозе кишечной непроходимости/кровотечения) на первом этапе проводится хирургическое удаление первичной опухоли с лимфодиссекцией.

Радиочастотная абляция (РЧА) метастазов в печень или стереотаксическое лучевое воздействие может применяться как дополнение к резекции для достижения радикальности вмешательства, так и самостоятельно при невозможности хирургического лечения.

Добавление моноклональных антител (МКА) к ХТ не показано при резектабельных метастазах, так как может ухудшать отдаленные результаты.

При генерализованном РПК с нерезектабельными синхронными метастазами показано проведение максимально эффективной ХТ – применение двойных комбинаций (mFOLFOX6, FOLFOX4, XELOX или FOLFIRI, XELIRI), достижение объективного эффекта – в переводе нерезектабельных метастазов в резектабельные.

В случае *отсутствия мутации RAS* возможно добавление к режимам ХТ FOLFIRI или mFOLFOX6 или FOLFOX4 (но не XELOX/XELIRI или FLOX) анти-EGFR МКА, что позволяет увеличить частоту выполнения R0-резекций печени.

Альтернативой является добавление бевацизумаба к любому двойному режиму ХТ (вне зависимости от мутации RAS), что повышает частоту выраженного лекарственного патоморфоза по сравнению с одной ХТ.

Другой возможной опцией повышения резектабельности является применение «тройной» комбинации FOLFOXIRI, к которой возможно добавление МКА, однако более высокая токсичность режима требует осторожности при его назначении.

Внутриартериальная ХТ остается экспериментальным методом и не рекомендуется к рутинному применению в 1-й линии терапии.

Различные методы эмболизации печеночной артерии, внутриартериальная ХТ могут применяться у отдельных пациентов с изолированным или преобладающим метастатическим поражением печени при исчерпанности возможностей системной терапии.

Пациенты, у которых ответ на лечение недостаточен для перевода опухоли в резектабельное состояние, подлежат паллиативному лекарственному лечению. Вопрос об удалении первичной опухоли решается индивидуально с учётом риска развития связанных с ней осложнений. При условии хорошего ответа на проводимую терапию проводится повторная оценка резектабельности метастатических очагов.

При *метахронных резектабельных метастазах* РПК в печень или лёгкие показано проведение хирургического лечения с послеоперационной ХТ двойными (mFOLFOX6, FOLFOX4, XELOX) комбинациями препаратов.

При исходной возможности выполнения R0 резекции метастазов РПК в печень или лёгкие, а также при переходе метастатического поражения этих органов в резектабельное состояние в процессе химиотерапевтического лечения проведение хирургического лечения в объё-

ёме R0 может обеспечить 5-летнюю выживаемость у 30-50% пациентов.

Альтернативой данному подходу является проведение периоперационной (3 мес терапии FOLFOX или XELOX до резекции печени и столько же после нее) ХТ. При распространённом опухолевом процессе в печени, делающем невозможным или сомнительным выполнение R0-резекции, показано проведение максимально активной терапии для перевода этих метастазов в резектабельные. Обычно применяют двойные комбинации химиопрепаратов (FOLFOX, XELOX, FOLFIRI, XELIRI, FOLFOXIRI) с возможным добавлением МКА.

При *исходно резектабельных метастатических очагах* после успешного проведения R0 или R1 резекции для снижения риска прогрессирования заболевания проводят адьювантную ХТ.

При *исходно резектабельных метастатических очагах* альтернативой немедленному хирургическому лечению является проведение периоперационной системной ХТ (FOLFOX, XELOX).

После 4-6 циклов выполняется одновременное или последовательное удаление метастазов и первичной опухоли, а после операции продолжается проводимая ранее ХТ до суммарной продолжительности 6 мес.

Добавление МКА к ХТ при резектабельных метастазах в печень не показано, так как может ухудшать отдаленные результаты.

При *потенциально резектабельных синхронных и метакронных метастатических очагах* показано проведение максимально активной ХТ, задачи которой – достижение объективного эффекта и перевод нерезектабельных метастазов в резектабельные (FOLFOX, XELOX или FOLFIRI, XELIRI, FOLFOXIRI).

При *потенциально резектабельных метастатических очагах* в случае отсутствия мутаций в генах семейства RAS и BRAF добавляются к режимам ХТ FOLFIRI или FOLFOX или FOLFOXIRI цетуксимаб или панитумумаб либо бевацизумаб для повышения вероятности ответа опухоли на лечение.

При *потенциально резектабельных метастатических очагах* при наличии мутации RAS показано добавление бевацизумаба к любому

из указанных выше режимов ХТ (mFOLFOX6, FOLFOX4, XELOX или FOLFIRI, XELIRI).

Эффект повышения резектабельности может дать применение «тройной» комбинации FOLFOXIRI, к которой возможно добавление МКА. После 4-6 циклов выполняется повторная оценка резектабельности, при отсутствии прогрессирования – одновременное или последовательное удаление метастазов и первичной опухоли.

Далее проводится адъювантная ХТ по программе FOLFOX или XELOX до суммарной продолжительности 6 мес (с учетом предоперационной ХТ). В случае прогрессирования или невозможности удаления метастатических очагов лечение проводится по принципам, указанным в пункте лечения пациентов с нерезектабельными метастазами.

При потенциально резектабельных метастатических очагах при наличии мутации BRAF с целью повышения вероятности ответа на лечение показано назначение режима ХТ FOLFOXIRI с МКА (бевацизумабом или анти-EGFR антителами).

В случае назначения таргетных препаратов, после перевода метастазов в операбельное состояние и выполнения R0 резекции метастатических очагов, проводится ХТ до суммарной продолжительности 6 мес.

Анти-EGFR антитела, бевацизумаб и иринотекан следует в послеоперационном периоде отменить.

При R1/2 резекции возможно продолжение предоперационной комбинации химиопрепаратов и МКА до суммарной продолжительности 6 мес, последующим переходом на поддерживающую терапию.

Цетуксимаб, панитумумаб, бевацизумаб и иринотекан в послеоперационном периоде следует отменить.

При потенциально резектабельных метастазах с MSI-H рассматривают назначение в 1-й линии комбинации ниволумаба и ипилимумаба или при отсутствии мутаций в генах RAS – пембролизумаба в монорежиме до прогрессирования или перевода опухоли в резектабельное состояние.

Оптимальная продолжительность иммунотерапии после выполнения R0-резекции проводится на протяжении не менее 1 года с учетом предоперационного этапа.

Функционально неоперабельный РПК

При функционально неоперабельном РПК (на фоне тяжелой сопутствующей патологии) показано проведение *паллиативного лекарственного лечения* либо *симптоматической терапии* для увеличения продолжительности жизни и контроля симптомов со стороны опухоли. Возможно стентирование опухоли или формирование разгрузочной кишечной стомы.

Риск проведения операции превышает риск, связанный с прогрессированием опухолевого процесса. Решение о наличии противопоказаний к хирургическому лечению принимается на консилиуме с участием хирурга, терапевта, анестезиолога-реаниматолога.

Пациентам проводится паллиативное лекарственное либо симптоматическое лечение. Возможно стентирование опухоли или формирование разгрузочной кишечной стомы.

Рецидивы РПК

При рецидиве РПК показано проведение предоперационной дистанционной конформной ЛТ РОД 2 Гр, СОД 44 Гр на зону регионарного метастазирования, СОД 54-58 Гр на зону рецидива (в случае, если ЛТ не проводилась ранее). Далее рассматривают возможность повторного хирургического лечения – при невозможности проведения повторного хирургического лечения показана системная ХТ.

Даже если пациенту ранее проводилась ЛТ, обсуждается вопрос о возможности дополнительного облучения или локального стереотаксического лучевого воздействия.

Операцию выполняют через 10-12 нед после химиолучевой терапии. В случае невозможности проведения ЛТ и выполнения хирургического вмешательства проводят паллиативную ХТ.

Выбор лечебной тактики осуществляется на мультидисциплинарном консилиуме с участием хирурга-проктолога, лучевого терапевта и химиотерапевта с учетом клинической стадии заболевания.

При рецидиве РПК, если ЛТ проводилась ранее, с целью повышения вероятности выполнения хирургического лечения в объёме R0 показана консультация лучевого терапевта на предмет возможности проведения повторного курса ЛТ.

Конкретная схема и дозы повторных курсов ЛТ определяются индивидуально, так как возможность проведения повторного лечения зависит от большого количества факторов.

Не всем пациентам возможно проведение повторных курсов ЛТ. Проведение повторных курсов ЛТ с СОД менее 30 Гр нецелесообразно.

Адьювантная химиотерапия

Назначают адьювантную ХТ пациентам после хирургического лечения РПК с целью снижения риска прогрессирования заболевания. Назначение адьювантной ХТ основано на результатах патологоанатомического исследования операционного материала:

– при $ypT3-4N0$ или $ypT1-4N$ + проводится адьювантная химиотерапия по схеме XELOX или FOLFOX, суммарно до 6 мес. терапии (включая и длительность предоперационного лечения).

– при $ypT1-2N0$ проводится адьювантная ХТ фторпиримидинами в монорежиме (в случае отсутствия высокого уровня микросателлитной нестабильности в опухоли).

– при $ypT0N0$ адьювантная ХТ не проводится или может быть проведена фторпиримидинами в монорежиме.

– при $pT3-4N0$ или $pT1-3N1-2$ в случае, если ЛТ не была проведена до операции, адьювантная ХТ назначается по рекомендациям лечения рака ободочной кишки.

Возможно при $ypT0-3N0-1$ ограничится проведением 3 мес химиотерапевтического лечения. Обнаруженная MSI-H опухоли при II стадии свидетельствует о хорошем прогнозе и проведение ХТ, как правило, не требуется при условии отсутствия $pT4N0$.

Минимальный объем ХТ при III стадии включает в себя аналоги пиримидина, которые можно применять в различных вариантах: инфузионно (модифицированный режим De Gramont) или перорально (капецитабин) (табл. 9).

Таблица 9. Режимы фторпиримидинов, применяемые в лечении колоректального рака

<i>Режим</i>	<i>Режим</i>
Модифицированный LV5FU2 (модифицированный режим De Gramont)	Кальция фолинат 200 мг/м^2 в/в в течение 2 часов с последующим болюсом ФУ 400 мг/м^2 и с последующей 46-часовой инфузией ФУ 2400 мг/м^2 (по 1200 мг/м^2 в сутки) Начало очередного курса на 15 день
Капецитабин	$1250 \text{ мг/м}^2 \times 2$ в сутки внутрь 1-14 дни. Начало очередного курса на 22 день

Оптимальный объем адъювантной ХТ при III стадии включает комбинацию оксалиплатина с аналогами пиримидина в течение 6 мес. Оптимальными являются режимы FOLFOX или XELOX. Комбинация оксалиплатина со струйным фторурацилом (режим FLOX) обладает схожей эффективностью, но сопряжена с высокой токсичностью (является вариантом выбора при развитии кардиотоксичности при применении капецитабина или длительных инфузий фторурацила) (табл. 10).

Таблица 10. Режимы оксалиплатина и фторпиримидинов, применяемые в лечении колоректального рака

Модифицированный FOLFOX 6	Оксалиплатин 85 мг/м^2 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м^2 в/в в течение 2 часов с последующим болюсом фторурацила 400 мг/м^2 в/в струйно и 46-часовой инфузией фторурацила 2400 мг/м^2 (по 1200 мг/м^2 в сутки). Начало очередного курса на 15-й день
---------------------------	--

XELOX	<p>Оксалиплатин 130 мг/м² в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м в сутки с 1-го по 14-й день, каждые 3 нед, начало очередного курса на 22-й день оксалиплатин 130 мг/м² в 1-й день, капецитабин 825 мг/м² 2 раза в сутки 1–14 дни.</p> <p>Начало очередного курса на 22-й день</p>
FLOX	<p>Оксалиплатин 85 мг/м² в течение 2 часов (дни 1; 15 и 29 каждого цикла) + кальция фолинат 250 мг/м² в/в струйно и с последующим болюсом фторурацила 500 мг/м² еженедельно в течение 6 нед с последующим 2-нед перерывом</p>
FLOX (Nordic)	<p>Оксалиплатин в дозе 85 мг/м² в/в кап в течение 2 ч 1 день + кальция фолинат в дозе 60 мг/м² в/в струйно с последующим болюсным введением фторурацила в дозе 500 мг/м² в 1 и 2 дни.</p> <p>Начало очередного курса – на 15 день</p>

При развитии в процессе ХТ симптомов полинейропатии 2-й степени рекомендуется отмена оксалиплатина и продолжение монотерапии аналогами пиримидина. В адъювантной терапии РПК не должны применяться иринотекан и таргетные препараты, в частности, бевацизумаб и цетуксимаб, панитумумаб, афлиберцепт, рамуцирумаб, регорафениб. Если адъювантное лечение не было начато в течение 3-4 мес, при отсутствии признаков прогрессирования, пациент остается под динамическим наблюдением.

У пациентов 70 лет и старше, добавление оксалиплатина к аналогам пиримидина не увеличивает ОВ, тем не менее режим ХТ в данной группе пациентов определяется индивидуально.

Паллиативная химиотерапия

У пациентов с нерезектабельными метастазами и бессимптомной первичной опухолью с целью улучшения переносимости ХТ и качества жизни пациента не показано удаление первичной опухоли.

Доказано, что удаление бессимптомной первичной опухоли при нерезектабельных метастазах не улучшает ни выживаемость без прогрессирования, ни общую выживаемость, однако ухудшает переносимость ХТ.

В качестве 1-й линии терапии у отдельных пациентов с малосимптомным (статус ECOG 0-1) метастатическим РПК, при невозможности назначения в 1-й линии иринотекана или оксалиплатина, назначают монотерапию аналогами пириимидина с или без добавления таргетных препаратов в зависимости от мутационного статуса.

При прогрессировании заболевания возможно добавление к режиму оксалиплатина, а в качестве 3-й линии – иринотекана в редуцированных дозах (табл. 11).

Таблица 11. Режимы применения аналогов пириимидина в лечении колоректального рака

<i>Режим</i>	<i>Схема</i>
Модифицированный LV5FU2 (модифицированный режим De Gramont)	Кальция фолинат 400 мг/м ² в/в в течение 2 ч с последующим болюсным введением фторурацила 400 мг/м ² и последующей 46-часовой инфузией фторурацила 2400 мг/м ² (по 1200 мг/м ² в сутки). Начало очередного курса на 15-й день
Модифицированный LV5FU2 (модифицированный режим De Gramont) + цетуксимаб	Кальция фолинат 400 мг/м ² в/в в течение 2 ч с последующим болюсным введением фторурацила 400 мг/м ² и последующей 46-часовой инфузией фторурацила 2400 мг/м ² (по 1200 мг/м ² в сутки). Цетуксимаб 400 мг/м ² в виде 1-часовой инфузии в 1-й день, далее по 250 мг/м ² еженедельно или цетуксимаб в режиме 500 мг/м ² в/в капельно 1 раз в 2 нед. Начало очередного курса на 15-й день
Модифицированный LV5FU2 (модифи-	Кальция фолинат 400 мг/м ² в/в в течение 2 ч с последующим болюсным введе-

<p>цированный режим De Gramont) + панитумумаб</p>	<p>нием фторурацила 400 мг/м² и последующей 46-часовой инфузией фторурацила 2400 мг/м² (по 1200 мг/м² в сутки). Панитумумаб 6 мг/кг в виде 1-часовой инфузии 1 день Начало очередного курса на 15-й день</p>
<p>Модифицированный LV5FU2 (модифицированный режим De Gramont) + бевацизумаб</p>	<p>Кальция фолинат 400 мг/м² в/в в течение 2 ч с последующим болюсным введением фторурацила 400 мг/м² и последующей 46-часовой инфузией фторурацила 2400 мг/м² (по 1200 мг/м² в сутки). Бевацизумаб 5 мг/кг в/в капельно 1 день Начало очередного курса на 15-й день</p>
<p>Модифицированный LV5FU2 (модифицированный режим De Gramont) + рамуцирумаб</p>	<p>Кальция фолинат 400 мг/м² в/в в течение 2 ч с последующим болюсным введением фторурацила 400 мг/м² и последующей 46-часовой инфузией фторурацила 2400 мг/м² (по 1200 мг/м² в сутки). Рамуцирумаб 8 мг/кг в/в капельно 1 день Начало очередного курса на 15-й день</p>
<p>Модифицированный LV5FU2 (модифицированный режим De Gramont) + афлиберцепт</p>	<p>Кальция фолинат 400 мг/м² в/в в течение 2 ч с последующим болюсным введением фторурацила 400 мг/м² и последующей 46-часовой инфузией фторурацила 2400 мг/м² (по 1200 мг/м² в сутки). Афлиберцепт 4 мг/кг в/в капельно 1 день Начало очередного курса на 15-й день</p>
<p>Капецитабин</p>	<p>2000 мг/м² в сутки внутрь в 1–14-й дни Начало очередного курса на 22-й день</p>
<p>Капецитабин + бевацизумаб</p>	<p>2000 мг/м² в сутки внутрь в 1–14-й дни. Бевацизумаб 7,5 мг/кг в/в капельно 1</p>

	день
--	------

	Начало очередного курса на 22-й день
--	--------------------------------------

Для подавляющего числа пациентов с метастатическим РПК показано применение в 1-й линии ХТ комбинации препаратов (mFOLFOX6, XELOX или XELIRI, FOLFIRI, FOLFOXIRI) на протяжении не менее 3-4 мес с последующей возможной поддерживающей терапией аналогами пиримидина до прогрессирования.

Оксалиплатин в монотерапии малоэффективен и должен применяться в комбинации с аналогами пиримидина. С целью профилактики фебрильной нейтропении при применении режима FOLFOXIRI назначают филграстима в дозе 5 мкг/кг п/к через 24 часа после завершения ХТ до восстановления показателей нейтрофилов или пэгфилграстима 6 мг п/к или эмпэгфилграстим 7,5 мг п/к и через 24 часа после окончания ХТ 1 раз в 15 дней.

У пациентов с клинически значимыми симптомами заболевания (ECOG 1-2) с обширной диссеминацией показано использование в 1-й линии двойных комбинаций препаратов (mFOLFOX6, XELOX или XELIRI, FOLFIRI) на протяжении не менее 3-4 мес с последующей возможной поддерживающей терапией аналогами пиримидина.

В случае прогрессирования опухолевого процесса после 1-й линии терапии 2-я линия может быть назначена пациентам с удовлетворительным общим статусом (ECOG ≤ 2). При рефрактерности к режиму FOLFOX (XELOX) в качестве 2-й линии назначают режим FOLFIRI/XELIRI или монотерапию иринотеканом, при рефрактерности к иринотекану в 1-й линии в режиме FOLFIRI – mFOLFOX6/XELOX.

В случае, если прогрессирование заболевания отмечено после или во время адъювантной ХТ, оптимальным вариантом 1-й линии является иринотекан-содержащая ХТ (FOLFIRI/XELIRI), что показывает наилучшие результаты в сравнении с режимом FOLFOX или FOLFOXIRI.

При прогрессировании на фоне или после терапии 1-й линии по схеме FOLFOXIRI, оптимальным режимом 2-й линии является

FOLFIRI. При хорошем соматическом статусе возможно рассмотреть и повторное назначение режима FOLFOXIRI.

К вышеперечисленным режимам показано добавление МКА (бевацизумаб, цетуксимаб или панитумумаб), что увеличивает продолжительность жизни.

В случае, когда результат мутационного анализа задерживается, начинают ХТ, а в дальнейшем при получении результата добавляют таргетный препарат со 2-4 курса.

В монотерапии бевацизумаб малоэффективен. Показано продолжение терапии бевацизумабом с аналогами пиримидина до прогрессирования заболевания. В случае дальнейшего прогрессирования возможно продолжение бевацизумаба со сменой режима. Наибольшую активность бевацизумаб демонстрирует в 1-й и во 2-й линиях терапии. Добавление бевацизумаба к режимам на основе оксалиплатина или иринотекана во 2-й линии лечения достоверно увеличивает продолжительность жизни.

Во 2-й линии терапии возможно применение других антиангиогенных МКА – афлиберцепта или рамуцирумаба, которые применяются только в сочетании с режимом FOLFIRI.

При развитии значимой токсичности продолжают терапию афлиберцептом или рамуцирумабом или в сочетании с режимом De Gramont или иринотеканом. В отличие от бевацизумаба, при неоперабельных метастазах цетуксимаб или панитумумаб активны как в режиме монотерапии, так и в комбинации с ХТ, но лишь у пациентов с отсутствием мутации в генах RAS и BRAF и при локализации первичной опухоли в левых отделах толстой кишки. Цетуксимаб или панитумумаб не должны применяться с капецитабином, режимами FLOX, XELOX.

Самостоятельная активность цетуксимаба и панитумумаба позволяет применять их режиме монотерапии в качестве 3-4-й линии. На поздних линиях возможно применение панитумумаба или цетуксимаба и при правосторонней локализации первичной опухоли при отсутствии мутаций в генах RAS и BRAF. Совместное применение

бевацизумаба и цетуксимаба или панитумумаба ухудшает результаты лечения и не рекомендуется.

Сроки начала ХТ 1-й линии должны быть в рамках 28 дней с момента установки диагноза метастатического рака или удаления первичной опухоли при метастатическом раке.

Задачи паллиативной ХТ – увеличение продолжительности жизни, уменьшение симптомов болезни и улучшение качества жизни. Пациенты, получившие все три активных химиопрепарата (иринотекан, оксалиплатин и аналоги пиримидина), имеют достоверно большую продолжительность жизни.

Возможные варианты продолжительности 1-й линии терапии:

1) непрерывная терапия до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности;

2) проведение лечения на протяжении не менее полугода с последующим наблюдением;

3) применение двойной комбинации в течение не менее 3-4 мес.

С последующей поддержкой аналогами пиримидина (стратегия «поддерживающей» терапии имеет преимущества перед полным прекращением лечения). В случае применения комбинации ХТ с бевацизумабом поддерживающая терапия бевацизумабом + аналогами пиримидина проводится до появления признаков прогрессирования болезни или неприемлемой токсичности.

При использовании комбинации ХТ с анти-EGFR антителами также показана поддерживающая терапия комбинацией инфузий кальция фолината, фторурацила и антиEGFR антител или монотерапия антителами до прогрессирования заболевания.

На выживаемость пациентов влияет и последовательность назначения таргетной терапии. Так, если в 1-й линии терапии был бевацизумаб, то во 2-й линии оптимально продолжать антиангиогенную терапию даже при отсутствии мутаций в генах RAS и BRAF.

Если в 1-й линии был цетуксимаб или панитумумаб, во 2-й линии назначают схемы с включением бевацизумаба или афлиберцепта или рамуцирумаба. Продолжение цетуксимаба или панитумумаба при прогрессировании на данном классе препаратов не улучшает показа-

тели выживаемости пациентов даже при отсутствии мутаций в генах RAS и BRAF.

У пациентов с MSI-H в 1-й линии назначают пембролизумаб в монорежиме или комбинацию ипилимумаба с ниволумабом.

У пациентов с мутацией в гене KRAS пембролизумаб в монорежиме был менее эффективен в 1-й линии, чем у пациентов без мутаций.

В виду риска раннего прогрессирования при монотерапии рака толстой кишки анти-PD1-антителами у пациентов с большим объемом опухолевого поражения возможно назначение комбинации режима FOLFOX/XELOX с пембролизумабом или ниволумабом. При отсутствии прогрессирования прекращают лечение после 1 года терапии анти-PD1- антителами.

У пациентов с прогрессированием или непереносимостью на оксалиплатине, иринотекане и аналогах фторпиримидинов, бевацизумабе и анти-EGFR антителах (по показаниям) назначают препарат регорафениба. Рекомендуется начинать терапию регорафенибом в следующем режиме: 80 мг/сут р.о. – 1-я нед, 120 мг/сут р.о. – 2-я нед, 160 мг/сут р.о. – 3-я нед, затем – 1 нед перерыв. Эскалация дозы возможна только при удовлетворительной переносимости препарата.

Возможно проведение терапии регорафенибом в режиме: 80 мг/сут внутрь – 1-я нед, 120 мг/сут внутрь – 2-я нед, 160 мг/сут внутрь – 3-я нед, затем 1 нед перерыва. Эскалация дозы возможна только при удовлетворительной переносимости препарата.

В 3-й и последующих линиях терапии при гиперэкспрессии или амплификации гена Her-2/neu при отсутствии мутаций в генах RAS и BRAF показано назначение комбинаций трастузумаба и лапатиниба или трастузумаба и пертузумаба.

Во 2-й и более поздних линиях терапии при наличии у пациента MSI-H показано назначение монотерапии анти-PD1 антитела – ниволумаба или пембролизумаба в монорежиме или комбинацией ниволумаба и ипилимумаба. Последний вариант характеризуется большей частотой объективных ответов. При отсутствии прогрессирования

возможно прекратить лечение после 1 года терапии антиPD1-антителами.

Ослабленным пациентам с ECOG >2 в качестве 1-й линии показана малотоксичная монокимиотерапия аналогами пиримидина с или без таргетной терапии в зависимости от мутационного статуса и локализации первичной опухоли или симптоматическая терапия, а при наличии MSI-H – ниволумаба или пембролизумаба или комбинацию ипилимумаба с ниволумабом.

В 3-й и последующих линиях терапии показано повторное назначение режимов ХТ с или без таргетной терапии, которые были эффективны в ранее проведенных линиях лечения.

При мутации в гене BRAF в качестве 1-й линии при удовлетворительном состоянии пациента и при отсутствии противопоказаний назначают режим FOLFOXIRI или FOLFOX с добавлением бевацизумаба.

Применение режима FOLFOXIRI с бевацизумабом определяет большую частоту объективных эффектов, но не увеличивает выживаемость без прогрессирования и ОВ в сравнении с двойными комбинациями с бевацизумабом.

При прогрессировании заболевания в ходе 1-й линии терапии при мутации в гене BRAF возможно назначение режима FOLFIRI с использованием афлиберцепта/бевацизумаба/рамуцирумаба или комбинации цетуксимаба или панитумумаба с вемурафенибом/дабрафенибом и траметинибом. В случае невозможности назначения ХТ в 1-й линии терапии при мутации в гене BRAF возможна терапия комбинацией цетуксимаба или панитумумаба с вемурафенибом/дабрафенибом с/без кобиметинибом/раметинибом (табл. 12).

Таблица 12. Режимы с иринотеканом и МКА, применяемые в лечении колоректального рака

<i>Режим</i>	<i>Схема</i>
FOLFIRI	Иринотекан 180 мг/м ² в виде 90-минутной инфузии в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м ² в/в в течение 2 часов с последующим болюсным введе-

	<p>нием фторурацила 400 мг/м^2 в/в струйно и 46-часовой инфузией фторурацила 2400 мг/м^2 (по 1200 мг/м^2 в сутки)</p> <p>Начало очередного курса на 15-й день</p>
FOLFOXIRI	<p>Иринотекан 165 мг/м^2 в виде 90-минутной инфузии в 1-й день, оксалиплатин 85 мг/м^2 в виде 2-часовой инфузии в 1-й день, кальция фолинат 200 мг/м^2 в/в в течение 2 ч с последующей 48-часовой инфузией фторурацила 3200 мг/м^2</p> <p>Начало очередного курса на 15-й день</p>
XELIRI	<p>Иринотекан $180\text{--}200 \text{ мг/м}^2$ в виде 90-минутной инфузии в 1-й день, капецитабин $1600\text{--}1800 \text{ мг/м}^2$ внутрь в сутки в 1–14-й дни</p> <p>Начало очередного курса на 22-й день</p>
Иринотекан	<p>$250\text{--}300 \text{ мг/м}^2$ в виде 90-минутной инфузии в 1-й день</p> <p>Начало очередного курса на 22-й день</p>
Иринотекан	<p>$150\text{--}180 \text{ мг/м}^2$ в виде 90-минутной инфузии в 1-й день</p> <p>Начало очередного курса на 15-й день</p>
Бевацизумаб	<p>$7,5 \text{ мг/кг}$ в виде 90–60–30-минутной инфузии каждые 3 нед или 5 мг/кг каждые 2 нед (в зависимости от применяемого режима ХТ может применяться с любым режимом ХТ метастатического рака толстой кишки)</p>
Афлиберцепт	<p>4 мг/кг в виде 1-часовой инфузии каждые 2 нед (вместе с режимом FOLFIRI или режимом De Gramont или иринотеканом во 2-й и последующих линиях терапии)</p>
Цетуксимаб	<p>400 мг/м^2 в виде 1-часовой инфузии в 1-й день, далее по 250 мг/м^2 еженедельно (может применяться в монорежиме, в комбинации с иринотеканом, с режимами De Gramont, FOLFOX, FOLFIRI и</p>

	FOLFOXIRI при метастатическом раке толстой кишки) Возможно назначение цетуксимаба в режиме 500 мг/м ² в/в капельно 1 раз в 2 нед
Панитумумаб	6 мг/кг в виде 1-часовой инфузии каждые 2 нед (может применяться в монорежиме, в комбинации с иринотеканом, с режимами De Gramont, FOLFOX, FOLFIRI и FOLFOXIRI при метастатическом раке толстой кишки)
Рамуцирумаб	8 мг/кг в виде 1-часовой инфузии каждые 2 нед (вместе с режимом FOLFIRI или режимом De Gramont или иринотеканом во 2-й и последующих линиях терапии)
Регорафениб	160 мг 1 раз в день р.о. в 1–21-й дни, 1 нед перерыва (соотв. инструкции) или 80 мг в сутки внутрь – 1-я неделя, 120 мг/сут внутрь – 2-я нед, 160 мг/сут внутрь – 3-я нед, затем – 1 нед перерыва. Эскалация дозы возможна только при удовлетворительной переносимости препарата
Пембролизумаб	200 мг в/в капельно 30 мин каждые 3 нед или 400 мг в/в каждые 6 нед (только при MSI-H)
Ниволумаб	3 мг/кг в/в или 240 мг капельно 30 мин каждые 2 нед или 480 мг в/в каждые 4 нед (только при MSI-H)
Ниволумаб + ипилимумаб	Ниволумаб 3 мг/кг в/в капельно 30 мин каждые 3 нед и ипилимумаб 1 мг/кг в/в капельно 30 мин 1 раз в 3 нед (4 введения, через 3 нед после последнего введения ипилимумаба продолжается монотерапия ниволумабом в дозе 240 мг или 3 мг/кг в/в капельно 1 раз в 2 нед или 480 мг в/в капельно 1 раз в 4 нед (во 2-й и последующих линиях) (только при MSI-H) или Ниволумаб 3 мг/кг в/в капельно 30 мин каждые 2 нед и ипилимумаб 1 мг/кг в/в капельно 30 мин 1

	раз в 6 нед до прогрессирования или непереносимой токсичности в 1-й линии
Трастузумаб + лапатиниб	Трастузумаб 4 мг/кг в/в в первый день первого цикла, затем 2 мг/кг в/в – еженедельно. Лапатиниб 1000 мг внутрь ежедневно (только при гиперэкспрессии или амплификации Her-2/neu)
Трастузумаб + пертузумаб	Трастузумаб 8 мг/кг в/в – нагрузочная доза в первый день первого цикла, затем 6 мг/кг в/в – каждые 21 день. Пертузумаб – 840 мг в/в нагрузочная доза в первый день первого цикла, затем 420 мг в/в – каждые 21 день (только при гиперэкспрессии или амплификации Her-2/neu)

При сочетании мутации в гене BRAF и MSI-H предпочтение отдается иммунотерапии: комбинации ипилиумаба с ниволумабом или пембролизумабу или ниволумабу в монорежиме. При отсутствии прогрессирования возможно прекратить лечение после 1 года терапии анти-PD1-антителами.

В табл. 13 представлены режимы, применяемые в лечении колоректального рака с мутацией в гене BRAF.

Таблица 13. Режимы, применяемые в лечении колоректального рака с мутацией в гене BRAF во 2-й и последующих линиях лечения

<i>Режим</i>	<i>Схема</i>
FOLFIRI	Иринотекан 180 мг/м ² в виде 90-минутной инфузии в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м ² в/в в течение 2 часов с последующим болюсным введением фторурацила 400 мг/м ² в/в струйно и 46-часовой инфузией фторурацила 2400 мг/м ² (по 1200 мг/м ² в сутки). Начало очередного курса на 15-й день Возможно добавление бевацизумаба 5 мг/кг, или афлиберцепта 4 мг/кг, или рамуцирумаба 8 мг/кг в/в капельно в 1-й день каждого курса

Иринотекан + BRAF ингибитор + цетуксимаб	Иринотекан 180 мг/м ² 90-минутная инфузия в 1-й день, цетуксимаб 400 мг/м ² в/в капельно 1-й день, затем по 250 мг/м ² в/в капельно еженедельно с 8-го дня, вемурафениб 960 мг внутрь 2 раза в день ежедневно
BRAF + MEK ингибитор + панитумумаб или цетуксимаб	Дабрафениб 150 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно, Траметиниб 2 мг 1 раз в день внутрь ежедневно, панитумумаб 6 мг/кг в/в капельно 1 день 1 раз в 2 нед или цетуксимаб 400 мг/м ² в/в капельно 1 день, затем по 250 мг/м ² в/в капельно еженедельно
BRAF ингибитор + панитумумаб или цетуксимаб	Дабрафениб 150 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно панитумумаб 6 мг/кг в/в капельно 1 день 1 раз в 2 нед или цетуксимаб 400 мг/м ² в/в капельно 1 день, затем по 250 мг/м ² в/в капельно еженедельно или вемурафениб 960 мг внутрь 2 раза в день ежедневно панитумумаб 6 мг/кг в/в капельно 1 день 1 раз в 2 нед или цетуксимаб 400 мг/м ² в/в капельно 1 день, затем по 250 мг/м ² в/в капельно еженедельно
BRAF + MEK ингибиторы	Дабрафениб 150 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно, Траметиниб 2 мг 1 раз в день внутрь ежедневно или вемурафениб 960 мг внутрь 2 раза в день ежедневно и кобиметиниб 60 мг внутрь 1 раз в день 1-21 дни 1 нед перерыв, каждые 28 дней

Симптоматическая терапия

Пациентам с острым кровотечением с целью его остановки выполняют *срочное эндоскопическое исследование, системную гемостатическую терапию*. В зависимости от результатов исследования производят эндоскопическую остановку кровотечения.

При невозможности либо неэффективности эндоскопического гемостаза проводится экстренное хирургическое вмешательство.

При опухолевом стенозе с развитием кишечной непроходимости с целью её разрешения показана установка саморасправляющегося

стента в зону опухолевого стеноза или оперативное лечение (коло-стомия/илеостомия).

В лечении болевого синдрома у пациентов с нерезектабельными метастазами РПК показано проведение дистанционной ЛТ, медикаментозной терапии, локорегионарной анестезии в зависимости от причины болевого синдрома.

При лечении асцита у пациентов с нерезектабельными метастазами РПК рассматривают возможность применения диуретиков и лапароцентеза. При рефрактерном асците, обусловленном канцероматозом брюшины, обсуждается вопрос о проведении внутрибрюшинной ХТ.

Целью так называемой «наилучшей поддерживающей терапии» (best supportive care) является профилактика и облегчение симптомов заболевания и поддержание качества жизни пациентов и их близких, независимо от стадии заболевания и потребности в других видах терапии. В случае РПК меры, направленные на облегчение основных симптомов, способствуют увеличению продолжительности жизни.

Глава 4.

РАК ПЕЧЕНИ (ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ)

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) (гепатоцеллюлярная карцинома, печеночно-клеточный рак) – наиболее частая (около 85% случаев) злокачественная опухоль печени, исходящая из гепатоцитов.

Реже встречается холангиоцеллюлярный рак (холангиокарцинома) – злокачественная опухоль, исходящая из эпителия внутрипеченочных желчных протоков, а также смешанные гепатохолангиокарциномы, фиброламеллярная карцинома, которая формально классифицируется как вариант печеночно-клеточного рака.

Этиология

ГЦР развивается чаще всего на фоне цирроза печени (около 80% случаев) или хронического воспаления любой этиологии: вирусных гепатитов В и С, алкогольного и неалкогольного стеатогепатита, первичного склерозирующего и аутоиммунного гепатита, вследствие экзогенных токсических повреждений печени (под действием афлатоксинов, винилхлорида, на фоне применения стероидных гормонов), а также при наследственных заболеваниях (дефиците альфа-1-антитрипсина, тирозинемии и гемохроматозе) и нарушениях состояния иммунной системы, при которых происходит повреждение печени с исходом в хронический гепатит и цирроз.

Менее 10% случаев ГЦР развивается в здоровой ткани печени.

Эпидемиология

В 2021 г. в России с диагнозом *ЗНО печени и внутри-печеночных желчных протоков (С22)* зарегистрировано 5904 больных. Из них имели I ст. – 4,4%, II ст. – 12,1%, III ст. – 23,5%, IV ст. – 56,9%, не установлена стадия у 3,1% больных.

Диагноз подтвержден морфологически в 2021 г. у 77,5% больных.

В 2021 г. летальность больных в течение года с момента установления диагноза ЗНО *печени и внутрипеченочных желчных протоков* в России составила 61,9%.

Находились на учете на конец 2021 г. 8970 больных, что составило 6,1 на 100 тыс. населения. Летальность за 2021 г. составила 36,0%.

Особенности кодирования заболевания по МКБ-10

Первичный рак печени (С 22)

С22 Злокачественное новообразование печени и внутрипеченочных желчных протоков

С22.0 Печеночно-клеточный рак. Гепатоцеллюлярный рак.

Классификация заболевания

Международная гистологическая классификация (2010)

Эпителиальные гепатоцеллюлярные доброкачественные опухоли:

Гепатоцеллюлярная аденома 8170/0

Фокальная нодулярная гиперплазия 8170/0

Предраковые или ассоциированные со злокачественными новообразованиями:

Крупноклеточные изменения

Мелкоклеточные изменения

Диспластические узлы низкой степени злокачественности высокой степени злокачественности

Злокачественные гепатоцеллюлярные опухоли:

Гепатоцеллюлярный рак 8170/3

Гепатоцеллюлярный рак (фиброламельлярный вариант) 8171/3

Гепатобластома, эпителиальные варианты 8171/3

Недифференцированный рак 8020/3

Мезенхимальные опухоли:

Доброкачественные

Ангиомиолипома (РЕСома) 8860/0

Гемангиома

Кавернозная гемангиома 9131/0

Инфантильная гемангиома 9131/0

Воспалительная псевдоопухоль

Лимфангиома 9170/0

Мезенхимальная гамартома

Солидарная фиброзная опухоль 8815/0

Злокачественные опухоли

Ангиосаркома 9120/3

Эмбриональная саркома 8991/3

Эпителиоидная гемангиоэндотелиома 9133/3

Саркома Капоши 9140/3

Лейомиосаркома 8890/3

Рабдомиосаркома 8900/3

Синовиальная саркома 9040/3

Смешанные злокачественные опухоли неясного происхождения:

Смешанный гепатохолангиоцеллюлярный рак 8180/3

Карциносаркома 8980/3

Герминогенные опухоли

Лимфомы

Метастатические опухоли

Стадирование

Стадирование по системе TNM (8-я ред., 2017)

T – первичная опухоль.

TX – оценить первичную опухоль невозможно.

T0 – признаков первичной опухоли нет

T1 – одиночная опухоль.

T1a – одиночная опухоль ≤ 2 см в наибольшем измерении с сосудистой инвазией или без нее.

T1b – одиночная опухоль > 2 см в наибольшем измерении без сосудистой инвазии.

T2 – одиночная опухоль размером > 2 см с сосудистой инвазией или множественные опухоли ≤ 5 см в наибольшем измерении.

T3 – множественные опухоли, в том числе хотя бы одна опухоль > 5 см в наибольшем измерении.

T4 – одиночная опухоль или множественные опухоли любого размера с прорастанием в крупную ветвь воротной вены либо в печеночную вену, или с прорастанием в соседние органы, включая диа-

фрагму (кроме желчного пузыря), или с прорастанием в висцеральную брюшину.

N – вовлечение регионарных лимфоузлов.

Регионарными являются лимфоузлы ворот печени (расположенные в печеночно-двенадцатиперстной связке).

NX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфоузлов.

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов.

N1 – имеется поражение регионарных лимфоузлов метастазами.

M – отдаленные метастазы.

MX – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

M0 – отдаленных метастазов нет.

M1 – имеются отдаленные метастазы.

pTNM – патогистологическая классификация.

Требования к определению категорий pT, pN, pM соответствуют требованиям к определению категорий T, N, M. (табл. 14).

Таблица 14. Группировка гепатоцеллюлярных карцином по стадиям (UICC)

Стадия	T	N	M
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
IVA	Любая T	N1	M0
IVB	Любая T	Любая N	M1

G – гистопатологическая дифференцировка.

Gx – степень дифференцировки не может быть установлена.

G1 – высокая степень дифференцировки.

G2 – средняя степень дифференцировки.

G3 – низкая степень дифференцировки.

G4 – недифференцированные опухоли.

Стадирование по Барселонской системе

Барселонская система стадирования рака печени (Barcelona clinic liver cancer (BCLC) classification) – наиболее часто используемая классификация ГЦР, которая учитывает распространенность опухолевого процесса, функциональное состояние печени, объективное состояние пациента и предполагаемую эффективность лечения.

Выделяют 5 стадий: от 0 – очень ранней и А – ранней до D – терминальной. Стадии по BCLC, равно как прогноз заболевания и тактика лечения, могут меняться при прогрессировании заболевания либо эффективном лечении. Следует отметить прогностическую значимость классификации для пациентов с ГЦР безотносительно наличия цирроза печени. Важная особенность этой классификации в том, что в ней предложен алгоритм лечения в зависимости от стадии заболевания.

Стадии по BCLC:

Очень ранняя стадия (BCLC 0) – солитарная опухоль печени <2 см в диаметре.

Ранняя стадия (BCLC A) – солитарная опухоль печени любого размера или не более 3 узлов размером до 3 см, не распространяющиеся на магистральные сосуды печени, соседние анатомические структуры, у больного без опухолеспецифических жалоб в удовлетворительном объективном состоянии (ECOG 0) при сохранной функции печени.

Промежуточная стадия (BCLC B) – случаи изолированного бессимптомного множественного опухолевого поражения печени без макрососудистой инвазии у больных в удовлетворительном состоянии (ECOG 0) при сохранной функции печени.

Распространенная стадия (BCLC C) – симптомная опухоль, ухудшающая объективное состояние пациента (ECOG 0-2), любого размера с инвазией или без инвазии в магистральные печеночные сосуды и/или с внепеченочным распространением при сохранной функции печени.

Терминальная стадия (BCLC D) – случаи заболевания со значимым ухудшением объективного состояния (опухоль/цирроз), декомпенсацией цирроза (класс С по Child – Pugh). Но при выявлении малой опухоли (солитарной размером <5 см или не более 3 узлов размером <3 см) при соответствии так называемым миланским критериям возможна ортотопическая трансплантация печени.

В последней редакции BCLC классификации (2018) вместо классов цирроза А–В по Child–Pugh используется формулировка «сохранная функция печени», что соответствует оценке <8 баллов по классификации Child–Pugh.

Клиника

Клиническая картина, как правило, имеет скрытый характер, не имеет специфических симптомов. Чаще всего ГЦР обнаруживается на более поздних стадиях. Спектр проявлений может определяться фоновым заболеванием печени, циррозом и осложнением опухолевого процесса.

Основными жалобами являются выраженная общая слабость, вялость, быстрая утомляемость, увеличение размеров живота, дискомфорт и боли в правом подреберье, а также повышение температуры тела, появление отёков нижних конечностей.

Паранеопластические синдромы встречаются у небольшой части больных и проявляются гипогликемией, эритроцитозом, гиперкальциемией.

В начале развития заболевания симптомы мало выражены. Поэтому пациенты не придают им особого значения, не обращаясь за медицинской помощью.

Со временем симптомы нарастают и становятся более ощутимыми. Появление болей чаще всего связано с прорастанием анатомических структур, включая магистральные сосуды, с образованием опухолевых тромбов, а также с метастатическим поражением органов.

ДИАГНОСТИКА

Критерии установления диагноза – на основании патогномоничных клинико-рентгенологических данных, результатов патологоанатомического исследования биопсийного или операционного материала, лабораторных исследований, направленных на оценку функции печени и инструментального обследования распространенности опухолевого процесса и выраженности сопутствующих заболеваний.

Чаще всего ГЦР развивается на фоне хронического заболевания печени – цирроза печени, вирусного гепатита, стеатогепатита – которое, как и опухолевый процесс, может проявляться специфическими симптомами, нуждаться в специфической терапии, конкурентно влиять на качество жизни и ухудшать выживаемость.

В рамках мультидисциплинарной оценки состояния пациента необходимо оценить функциональные резервы печени, выраженность фоновой патологии печени и распространенность опухолевого процесса.

Жалобы и анамнез

При сборе жалоб и анамнеза активно выявляют факторы риска развития хронических заболеваний печени (злоупотребление алкоголем, прием наркотиков, перенесенный вирусный гепатит(ы) и признаки метаболического синдрома, включающего ожирение, диабет, артериальную гипертензию) с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения.

Физикальное обследование

Пациентам при подозрении на ГЦР или с установленным диагнозом ГЦР выполняют стандартный врачебный осмотр, включая оценку нутритивного статуса, наличие симптомов хронического заболевания печени (асцита, желтухи, энцефалопатии, кровотечений, спленомегалии).

Следует разграничить вызванные опухолью симптомы и длительно существующие симптомы цирроза печени.

Лабораторная диагностика

При подозрении или установленном диагнозе ГЦР с целью определения этиологии и выраженности сопутствующего заболевания печени, а также выявления показаний к назначению сопутствующей противовирусной терапии проводят исследование на наличие антител к HBsAg и HCV. При положительном результате теста на HBsAg проводится исследование на наличие HBeAg, HBeAb и количественное определение ДНК HBV; при подозрении на острый вирусный гепатит необходим анализ на HBcAb IgG.

При подозрении или установленном диагнозе ГЦР пациентам, получающим специализированное противоопухолевое лечение или находящимся в процессе динамического наблюдения после лечения, для объективной оценки степени выраженности изменений в гемограмме и выявления возможного нарушения функции печени и почек выполняют развернутый клинический и биохимический (альбумин, билирубин) анализ крови, определение протромбинового времени и международного нормализованного отношения, общий анализ мочи.

Пациентам с подозрением или установленном диагнозе ГЦР определяют концентрацию в плазме опухолеспецифического маркера альфа-фетопротеина (АФП) для оценки агрессивности заболевания и прогноза его течения, контроля эффективности лечения.

Результат анализа на АФП считается положительным, если уровень АФП >100 нг/мл или если он увеличивался на 7 нг/мл в месяц по результатам 3 последовательных измерений.

Следует отметить, что уровень АФП может повышаться при хронических заболеваниях печени, например при острых и хронических вирусных гепатитах, при других онкологических заболеваниях (гепатоидном раке желудка, герминогенных опухолях и т.д.), при беременности.

Оценка функционального статуса печени

При установленном диагнозе ГЦР оценивают функциональный статус печени по критериям Child–Pugh с целью оценки степени нарушения функций печени для определения переносимости планируе-

мого лечения или токсичности проводимого противоопухолевого лечения и прогноза течения цирроза печени.

Цирроз печени, частое сопутствующее заболевание печени, определяет переносимость основных методов лечения, вплоть до невозможности проведения лечения, негативно и конкурентно с ГЦР влияет на общую выживаемость.

Необходима профилактика осложнений цирроза печени.

Инструментальная диагностика

При положительном результате анализа на АФП пациентам с подозрением на ГЦР проводится мультифазная *КТ* и *MPT* печени и брюшной полости с контрастированием независимо от результатов УЗИ печени для уточнения диагноза и степени распространенности опухолевого процесса.

Больным при подозрении или установленном диагнозе ГЦР, а также получающим специализированное противоопухолевое лечение или находящимся в процессе динамического наблюдения после лечения, выполняют УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, в том числе, печени, включая бассейн воротной вены, для оценки степени распространенности ГЦР, выявления осложнений ГЦР и/или цирроза, контроля эффективности противоопухолевого лечения.

УЗИ применяется на этапе скрининга, при осуществлении чрескожной биопсии, интервенционных вмешательств и иногда мониторинга эффективности лечения. *УЗИ* позволяет выявить осложнения ГЦР и/или цирроза, включая инвазию опухоли в магистральные сосуды печени. Обязательна оценка проходимости бассейна воротной вены. Чувствительность *УЗИ* невысока для обнаружения узлов малого размера.

УЗИ с контрастным усилением обладает преимуществом в выявлении гипervasкуляризованных узлов, что может использоваться при дифференциальной диагностике очаговых образований печени.

Эластография и *эластометрия* применяются в дифференциальной диагностике гиперэхогенных (гемангиом и метастазов колоректального рака) образований печени.

Выполняют *эластографию* в режиме ручной компрессии, акустическую импульсно-волновую эластографию (ARFI) и акустическую импульсно-волновую *эластометрию*.

При подозрении или установленном диагнозе ГЦР выполняют *ЭГДС* для выявления варикозного расширения вен пищевода и желудка и оценки степени его выраженности.

При подозрении или установленном диагнозе ГЦР выполняют *четырёхфазную КТ* (нативная, артериальная, венозная и отсроченная венозная фазы) и/или *динамическую МРТ* печени с в/в контрастированием для оценки распространенности опухолевого процесса и выявления ее изменений. При КТ/МРТ определяют количество и размеры опухолевых узлов внутри печени, наличие сосудистой инвазии и тромбоза, внепеченочного распространения, контроля эффективности лечения.

Диагноз печеночно-клеточного рака может считаться обоснованным без морфологической верификации, если в цирротически измененной печени по данным одного из методов (мультифазной КТ или МРТ) выявляют типичные для ГЦР признаки, к которым относятся:

- диффузное (не кольцевидное) контрастное усиление опухоли размером >1 см в поздней артериальной фазе и «вымывание» контрастного вещества в венозной фазе;

- в опухолевых узлах размером >2 см выявление псевдокапсулы в отсроченной (равновесной) фазе;

- рост опухоли менее чем за 6 мес на 50% или увеличение размеров опухоли не менее чем на 5 мм за 6 мес.

В дифференциальной диагностике новообразований печени используется рентгенологическая классификация LI-RADS. Категория LI-RADS 4-5 имеет высокую специфичность (95-100%) для пациентов группы высокого риска ГЦР с узлом >10 мм.

Классификация LI-RADS регулярно дополняется ведущими диагностами всего мира и позволяет осуществлять с использованием

методов КТ/МРТ качественное наблюдение пациентов в процессе лечения.

При подозрении или установленном диагнозом ГЦР выполняют *МРТ органов брюшной полости с контрастным препаратом* (гадоксетовой кислоты) для дифференциальной диагностики проявлений ГЦР и неопухолевой патологии печени, контроля эффективности лечения.

Метод применяется в следующих случаях:

– первично выявленные новообразования печени неустановленной природы (для уточнения их характера и количества);

– при циррозе печени: для уточненной оценки состояния паренхимы и дифференциальной диагностики регенераторных узлов и ГЦР;

– при первичном или метастатическом ГЦР на фоне цирроза: для оценки эффективности лекарственного лечения и локо-регионарной терапии;

– для установления их морфологического подтипа: например, гепатоцеллюлярная аденома воспалительного типа накапливает гепатоспецифический контрастный препарат.

Накопление гепатоспецифического контрастного препарата в гепатоспецифических фазах контрастного усиления свидетельствует о наличии большого количества соединительной ткани в структуре ГЦР, холангиоцеллюлярного рака или метастаза.

При подозрении или установленном диагнозе ГЦР выполняют *КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза* для исключения внепеченочных проявлений опухоли, контроля эффективности лечения.

Диагностическая лапароскопия выполняется для оценки распространения процесса по брюшной полости, вовлечения соседних органов и для прицельной биопсии печени для морфологической верификации диагноза.

Выполняют *остеосцинтиграфию* пациентам с установленным диагнозом ГЦР, а также получающим специализированное противоопухолевое лечение или находящимся в процессе динамического на-

блюдения после лечения, при наличии болевого синдрома для выявления метастатического поражения костей скелета, контроля эффективности лечения.

Для морфологического подтверждения диагноза при подозрении на ГЦР выполняют *биопсию под контролем УЗИ/КТ* для уточнения диагноза в следующих случаях:

– если по данным КТ или МРТ заподозрено патологическое образование в нецирротической печени;

– если необходимо исключить злокачественную опухоль печени при отсутствии рентгенографических специфических признаков ГЦР в цирротической печени.

Core-биопсия опухоли печени с получением столбика ткани предпочтительнее аспирационной тонкоигольной биопсии.

Показания к биопсии:

– малый размер опухоли: 2 см,

– расхождения в описании и трактовке контрастных динамических исследований в сочетании с нормальным или незначительно повышенным уровнем АФП,

– выявление любого опухолевого образования в нецирротической печени.

Отрицательный результат морфологического исследования биоптата не исключает диагноза злокачественной опухоли печени и предполагает проведение повторной биопсии.

Биопсия очагового образования в цирротической печени не нужна, если:

1) не планируется лечение в связи с декомпенсированным циррозом и/или другой тяжелой патологией;

2) планируется резекция печени;

3) при циррозе мультифазная КТ и МРТ с контрастированием описывают признаки, специфичные для ГЦР (неравномерное контрастирование узла в артериальной фазе, затем «вымывание» в венозной).

Для уточняющей диагностики раннего и высокодифференцированного ГЦР Международная консенсусная группа по

опухолям печени рекомендует *панель из 3 иммуногистохимических маркеров* – HSP70 (HSPA7), глипикана 3 (GPC3) и глутаминсинтетазы (GS), а для выявления прогностически неблагоприятных случаев – цитокератин 19 (СК 19).

В сложных для диагностики случаях следует отправить гистологические препараты для исследования в специализированные центры.

Выполняют *ПЭТ/КТ* у пациентов с установленным диагнозом ГЦР, являющихся кандидатами на оперативное лечение, если имеется подозрение на отдаленные метастазы по данным КТ или МРТ, и их подтверждение приведет к отказу от операции.

Пациентам с установленным диагнозом ГЦР при подозрении на метастазирование в головной мозг выполняют *МРТ или КТ головного мозга* с в/в контрастированием.

Устанавливают стадию ГЦР по классификации TNM (8-я ред., 2017), AJCC и BCLC для повышения точности диагностики.

Другие диагностические исследования

Диагностические ангиографические методики являются неотъемлемой частью эндоваскулярного лечебного вмешательства у пациентов с ГЦР, позволяющие оценить состояние чревного ствола и его ветвей, уточнить анатомический вариант кровоснабжения печени, определить уровень васкуляризации опухолевых узлов, уточнить наличие артериопортальных или артериовенозных шунтов. Полученные диагностические данные имеют важное значение в определении, как возможности выполнения, так и планирования последующей трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) печени.

При выявлении у пациентов с ГЦР выраженного артериовенозного фистулирования или наличия артериопортального шунта с контрастированием ствола воротной вены или её долевых ветвей ТАХЭ не показана. Пациентам с наличием артериовенозного фистулирования на 1-м этапе эндоваскулярного лечения (перед ТАХЭ) показана эмболизация печеночных артерий с целью окклюзии артериовенозной фистулы (АВФ).

ЛЕЧЕНИЕ

Разработка плана лечения по результатам диагностики должна быть отнесена к компетенции специализированной мультидисциплинарной группы по ГЦР, функционирующей на базе специализированных центров. При выборе стратегии лечения пациентов с ГЦР приоритет отдается противоопухолевому специализированному лечению с использованием методов, позволяющих увеличить выживаемость.

Радикальное лечение раннего локализованного ГЦР включает резекцию печени, ортотопическую трансплантацию печени и применение местно-деструктивных аблативных методов (радиочастотную, микроволновую аблацию и др.).

Паллиативное лечение ГЦР направлено на достижение контроля над проявлениями болезни, призвано увеличивать продолжительность и улучшать качество жизни пациентов. Паллиативное специализированное лечение включает интервенционно-радиологическое лечение (различные виды эмболизации) и системную ХТ.

План лечения вырабатывается на основании результатов объективного обследования мультидисциплинарной командой специалистов (включающей врача-радиолога врача-хирурга (гепатолога), врача по рентгеноэндovasкулярной диагностике и лечению, врача-онколога, врача-гастроэнтеролога (гепатолога), имеющих опыт работы с пациентами с ГЦР на базе специализированных центров.

Поскольку ГЦР в большинстве случаев выявляется в цирротически измененной печени, прогноз жизни для этих пациентов определяется не только степенью распространения опухоли, но и степенью дисфункции печени и объективным состоянием пациентов.

Хирургическое лечение

Показана *резекция печени* как метод выбора лечения при локализованном ГЦР у пациентов без цирроза, а также при наличии цирроза с нарушением печеночно-клеточной функции печени, соответствующему классу А по шкале Child–Pugh для улучшения результатов лечения и снижения риска рецидива. Выполнение оперативного вмеша-

тельства возможно при наличии стадии BCLC 0/A, BCLC B с ограниченным поражением органа и у отобранной группы BCLC C.

Следует учитывать, что большой размер опухоли и/или множественное внутриорганное поражение, наличие инвазии магистральных сосудов, метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов не являются абсолютным противопоказанием к резекции печени, однако результаты хирургического лечения в этих случаях предсказуемо хуже.

Показана *ортотопическая трансплантация печени* при раннем ГЦР (BCLC 0–A) в случаях, не подходящих для резекции, при соответствии принятым критериям (показаниям) к трансплантации при ГЦР.

Чаще используются так называемые «миланские» критерии: размер единственной опухоли ≤ 5 см или наличие в печени не более 3 очагов с диаметром наибольшего узла ≤ 3 см и отсутствием инвазии в сосуды.

Показания и противопоказания к выполнению трансплантации печени определяются врачом-трансплантологом

Bridge-терапия (терапия «ожидания», которая направлена на замедление прогрессирования опухоли и уменьшение вероятности выбытия из листа ожидания трансплантации) или терапия «понижения стадии» (down-staging, направлена на уменьшение внутривнутрипеченочной распространенности опухолевого процесса при отсутствии внепеченочных изменений) рекомендуется пациентам, ожидающим трансплантации печени, для увеличения вероятности выполнения трансплантации печени, улучшения селекции и исключения агрессивных случаев ГЦР.

Bridge-терапия включает аблацию, трансартериальную эмболизацию, резекцию печени, лекарственную терапию.

Пациентам с ГЦР и сопутствующем хроническим вирусным гепатитом В (HBs+, вирусная нагрузка $>10\ 000$ копий в мл) проводится противовирусная терапия аналогами нуклеозидов. После радикального лечения ранних стадий ГЦР она увеличивает безрецидивную и общую выживаемость.

Методы локальной деструкции опухоли

Показаны *методы локальной деструкции опухоли*:

- для радикального лечения раннего ГЦР стадий BCLC 0–А при невозможности выполнения резекции печени;
- для сдерживания прогрессирования ГЦР в период ожидания трансплантации печени;
- для лечения рецидивов после резекции печени;
- возможно сочетанное применение в ходе выполнения резекции печени.

Основным критерием при определении показаний является техническая возможность выполнения вмешательства с минимальным риском развития осложнений.

Деструкции подлежат не более 5 узлов диаметром ≤ 3 см. Возможна деструкция узлов большего диаметра, но частота локальных рецидивов существенно увеличивается при опухолях > 3 см в наибольшем измерении.

В ряде случаев целесообразно выполнять аблацию после проведения предварительной ТАХЭ опухоли печени.

Противопоказания к локальной деструкции:

- множественное поражение печени,
- декомпенсированный цирроз (класса С по Child–Pugh),
- внепеченочные проявления заболевания,
- наличие портального шунта,
- несмещаемое прилегание опухолевого узла к рядом расположенным органам, а также вне(внутри)печеночно расположенным трубчатым структурам.

Не рекомендуется больным с ГЦР после радикального (R0) хирургического лечения адъювантная терапия мультикиназными ингибиторами в связи с отсутствием преимуществ перед другими вмешательствами в улучшении выживаемости пациентов.

Показана *дистанционная ЛТ* стереотаксическим методом единичных (1-3) опухолевых узлов в печени размером > 2 см при раннем ГЦР стадии BCLC 0–А, при наличии противопоказаний к использованию других методов локальной деструкции.

Трансартериальная химиоэмболизация

Проводится ТАХЭ опухолевых сосудов в 1-й линии паллиативного лечения пациентам с ГЦР при нерезектабельном/неоперабельном процессе без признаков инвазии/тромбоза магистральных печеночных сосудов и без внепеченочных проявлений заболевания в комбинации с другими методами локального и системного воздействия, а также в период ожидания трансплантации печени.

Согласно классификации BCLC, ТАХЭ выполняется при лечении пациентов с ранней (BCLC A) и промежуточной (BCLC B) стадиями при противопоказаниях к хирургическому лечению.

Следует отметить, что проведение ТАХЭ опухоли в печени при наличии внепеченочных проявлений опухолевого процесса не улучшает отдаленных результатов лечения.

Показания и противопоказания к проведению ТАХЭ определяются врачом по данным рентгеноэндоваскулярной диагностики и лечения.

Противопоказания к ТАХЭ при ГЦР:

- поражение более 75% объема печени,
- декомпенсированный цирроз (класса С по Child–Pugh),
- тромбоз магистральных ветвей или ствола воротной вены,
- внепеченочное распространение заболевания,
- некупируемый асцит,
- почечная недостаточность (уровне креатинина ≥ 2 мг/дл или клиренсе креатинина < 30 мл/мин),
- тяжелые нарушения свертывающей системы крови,
- желудочно-кишечное кровотечение за последние 3 мес,
- наличие портального шунта.

Относительными противопоказаниями к ТАХЭ являются:

- цирроз печени класса В по Child–Pugh (9 баллов),
- размер опухоли > 10 см,
- наличие некомпенсированных сопутствующих заболеваний: нарушений функций органов сердечно-сосудистой, легочной систем, острых инфекционных заболеваний, желудочно-кишечного кровотечения, произошедшего за последние 3 мес., варикозного расширения

вен пищевода/желудка III степени с высоким риском кровотечения, желчной гипертензии.

Методы (селективная, суперселективная, подолевая) и виды ТАХЭ:

- масляная – раствор противоопухолевого препарата + Липиодол Ультра-Флюид;
- комбинированная – раствор противоопухолевого препарата + Липиодол Ультра-Флюид + микросферы для эмболизации из поливинилацетата и др.;
- эмболизация микросферами, элиминирующими противоопухолевого препарата (DEB – drug-eluting beads))

Выбор зависит от клинической ситуации, технических условий и плана лечения.

Наиболее часто используются противоопухолевые препараты – доксорубин или эпирубин в разовой дозе, аналогичной курсовой дозе препарата, используемой при системном лечении.

При ГЦР оценивают эффективность ТАХЭ по данным КТ/МРТ с в/в контрастным усилением по критериям mRECIST через 4-8 нед после процедуры.

Системная терапия показана при ГЦР при отсутствии эффекта от 2 последовательно выполненных сеансов ТАХЭ (при отсутствии зоны некроза в эмболизированных опухолевых узлах, появлении новых узлов в зоне воздействия).

Проводится повторная ТАХЭ пациентам с ГЦР при изолированном внутривенном поражении в случае сохранения эффекта ранее выполненной ТАХЭ более 6 мес для улучшения выживаемости пациентов.

Трансартериальная радиоэмболизация

Эндоваскулярная эмболизация сосудов при новообразованиях печени и желчевыводящих путей с применением иттрия-90 (^{90}Y) – трансартериальная радиоэмболизация – показана пациентам с ГЦР при стадии BCLC A в качестве bridge-терапии, при стадиях BCLC B и C с тромбозом магистральных вен.

Основные противопоказания к трансартериальной радиоэмболизации – поражение $>70\%$ объема печени, наличие артериовенозного шунта.

Лучевая терапия

Пациентам с ГЦР проводится ЛТ в случаях, когда другие варианты локорегионарного лечения и/или резекции не могут быть проведены для улучшения контроля роста опухоли и выживаемости пациентов.

Иногда проводится конформная 3D-ЛТ (30-60 Гр) на опухоль у пациентов без цирроза и признаков опухолевой инвазии в нижнюю полую вену, портальную вену и ее ветви.

Лекарственное лечение

Пациентам с ГЦР лекарственная противоопухолевая терапия *показана* при:

- наличию объективных признаков опухолевого процесса и удовлетворительном общем состоянии (0–1 балл по шкале ECOG);
- сохранной функции печени (классе А или В по Child–Pugh, 5-7 баллов);
- невозможности применения локальных методов лечения (резекции, трансплантации печени, (химио-)эмболизации опухолевых узлов);
- внутрипеченочном локализованном ГЦР (как терапия ожидания трансплантации).

Для проведения лекарственной терапии необходима морфологическая (цитологическая/гистологическая) верификация опухолевого процесса.

Однако верификация не требуется, если на фоне известного цирроза печени выявляется типичная для ГЦР рентгенологическая картина гипervasкулярной опухоли печени (с «вымыванием» контраста в венозной фазе) по данным 2 независимых контрастных исследований (КТ и МРТ).

ГЦР – опухоль, устойчивая к цитотоксической терапии, поэтому в первую очередь рассматривается возможность лечения в рамках клинических исследований.

Декомпенсация цирроза печени конкурентно влияет на выживаемость. Необходим мониторинг функции печени, проведение активной профилактики осложнений цирроза печени и их лечение.

При суб- и декомпенсированном циррозе (класса В/С по Child–Pugh) цитотоксическое лечение не проводится.

В 1-й линии системной терапии ГЦР применяют сорафениб или ленватиниб.

Лечение проводится под наблюдением врача-онколога непрерывно до появления объективных (подтвержденных КТ/МРТ) признаков прогрессирования заболевания, явлений непереносимой токсичности или декомпенсации сопутствующих заболеваний.

Опухолевый тромбоз магистральных сосудов (чаще воротной вены и/или ее внутripеченочных ветвей) не является противопоказанием к лечению сорафенибом.

Терапия ГЦР, прогрессирующего после трансплантации печени (на фоне иммуносупрессивной терапии), сопровождается более выраженной токсичностью.

Назначают ленватиниб: начинают с 8 мг/сут, при хорошей переносимости в течение 10-14 дней доза может быть увеличена до 12 мг/сут.

Режим применения ленватиниба зависит от исходного веса пациента: для пациентов с массой тела ≥ 60 кг лечение начинается с дозы 12 мг/сут однократно, для пациентов с массой < 60 кг – с разовой суточной дозы 8 мг.

Токсические эффекты, ассоциированные с применением сорафениба и ленватиниба (диарея, артериальная гипертония, ладонно-подошвенный синдром), являются биологическим предиктором лучшей выживаемости при условии продолжения терапии. Целесообразно предпринять все меры по коррекции токсических эффектов, в первую очередь своевременно снизить суточную дозу препарата.

Показан регорафениб в качестве 2-й линии терапии ГЦР при его прогрессировании на фоне терапии 1-й линии препаратами из группы ингибиторов протеинкиназы (мультикиназными ингибиторами).

Регорафениб применяется, если в 1-й линии терапии сорафенибом в дозе ≥ 400 мг/сут была отмечена его переносимость, при условии удовлетворительного состояния пациента (ECOG 0/1) и компенсированной функции печени (классе А по Child – Pugh). Назначается регорафениб в стандартном режиме – 160 мг/сут однократно в 1-21-й дни, курс 4 нед, а пациентам, имеющим факторы риска развития токсичности (на фоне приема сорафениба в дозе 400 мг/сут эпизоды декомпенсации цирроза печени, плохо контролируемая сопутствующая патология), – в начальной дозе 120 мг/сут в 1–21-й дни 4-недельного цикла.

При начале лечения в сниженной дозе при отсутствии токсичности II и последующих степеней через 10-12 дней от начала курса оправданно увеличение суточной дозы до стандартной рекомендуемой (160 мг/сут). При непереносимости сорафениба к моменту окончания 1-й линии терапии (< 400 мг/сут) показана терапия МКА к PD-1.

Назначается кабозантиниб 60 мг в день в качестве 2-3-й линии терапии ГЦР после прогрессирования на фоне терапии сорафенибом.

Показана терапия препаратами МКА – ингибиторами контрольных точек иммунного надзора ниволумабом или пембролизумабом в качестве 2-й и 3-й линий терапии прогрессирующего ГЦР, а также у пациентов, не переносящих препараты из группы ингибиторов протеинкиназ (мультикиназные ингибиторы) сорафениб/ленватиниб/регорафениб/кабозантиниб или имеющих противопоказания к терапии этими препаратами.

Назначается ниволумаб в одном из дозовых режимов или пембролизумаб до клинически значимого прогрессирования опухоли. Оправданно применение ниволумаба у пациентов с классом В цирроза печени по Child–Pugh (7-9 баллов).

Нет данных о негативном влиянии иммунотерапии на течение цирроза печени. Вероятность реактивации вирусных гепатитов низкая, хотя в случаях HBs-положительного хронического вирусного ге-

патита В необходима одновременная противовирусная терапия аналогами нуклеозидов в течение всего противоопухолевого лечения.

Фиброламеллярная карцинома, как правило, нечувствительна к терапии препаратами из группы моноклональных антител к PD-1 (ингибиторам контрольных точек иммунного надзора).

Показана терапия противоопухолевыми препаратами в качестве лечебной опции у пациентов с ГЦР без цирроза, например, при фиброламеллярной карциноме в качестве 2-й линии терапии.

Применяются платиносодержащие режимы в сочетании с гемцитабином. При смешанном гистологическом варианте – гепатохолангиоцеллюлярном раке в 1-й линии лечения предпочтение отдается цитостатической ХТ. Считается, что прогноз жизни определяется холангиоцеллюлярным компонентом опухоли, как наиболее злокачественным. Она не увеличивает продолжительность жизни и эффективна в менее чем в 20% случаев

Для оценки эффективности противоопухолевого лечения у пациентов с ГЦР проводят мультифазную КТ и/или МРТ (с контрастным усилением) каждые 2-3 мес по критериям RECIST 1.1 и/или mRECIST (для опухолевого поражения печени при циррозе).

Определение уровня АФП в динамике показано пациентам с исходно высоким его значением.

Самостоятельного клинического значения АФП не имеет.

Сопроводительная терапия и лечение фоновой патологии печени

Пациентам с ГЦР проводится терапия сопутствующего хронического вирусного гепатита В (титр HBV-DNA $>2 \times 10^2$) противовирусными средствами (аналоги нуклеотидов) одновременно с лекарственным или интервенционно-радиологическим лечением независимо от выраженности цитолитического синдрома для улучшения выживаемости пациентов. Противовирусная терапия после хирургического лечения (резекции, трансплантации печени) может улучшить отдаленные результаты.

Хронический вирусный гепатит С чаще всего не влияет на возможности проведения системной противоопухолевой терапии.

Специфическая противовирусная терапия интерфероновыми режимами не проводится.

При активизации HCV (цитолитическом синдроме – кратном увеличении уровня АСТ/АЛТ) после радикального лечения, ТАХЭ или на фоне системной терапии возможно одновременное проведение курса лечения прямыми противовирусными агентами у пациентов с компенсированной функцией печени.

При варикозном расширении вен пищевода/желудка II–III степени у пациентов с ГЦР на фоне цирроза печени проводят первичную профилактику желудочно-пищеводного кровотечения неселективными β -адреноблокаторами.

При неэффективности медикаментозного лечения варикозного расширения вен пищевода и/или желудка III степени, при угрозе кровотечения, а также для вторичной профилактики рецидивного кровотечения выполняют лигирование варикозно-расширенных вен.

Глава 5.

РАК ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ

Рак билиарного тракта – группа злокачественных опухолей, развивающихся из эпителия желчного пузыря и желчных протоков. Среди пациентов с билиарным раком треть случаев составляют опухоли желчных протоков (холангиокарциномы), две трети – опухоли желчного пузыря.

Рак желчного пузыря (РЖП) – злокачественная опухоль, исходящая из эпителия желчного пузыря.

РЖП является наиболее распространенным из всех видов рака желчных путей. Характеризуется местной и сосудистой инвазией, обширным регионарным лимфогенным и гематогенным метастазированием.

Рак желчных протоков (холангиокарцинома) – злокачественная опухоль, происходящая из эпителия желчных протоков

Этиология

Факторами риска развития РЖП являются заболевания, связанные с наличием хронического воспаления, в том числе желчнокаменная болезнь. К другим факторам риска относятся: полипы желчного пузыря более 1 см в диаметре, хронические инфекции, склерозирующий холангит, аденоматоз желчного пузыря.

Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит) также ассоциируются с повышенным риском рака билиарного тракта.

Заболевания, предшествующие развитию ХЦР: склерозирующий аутоиммунный холангит, хронический холангит инфекционной природы, болезнь Caroli, хроническая гельминтная инвазия (*Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis* и *Opisthorchis felinus*).

По данным многих исследователей, желчнокаменная болезнь не связана с этиологией холангиокарциномы.

Потенциальными факторами риска для развития холангиокарцином являются воспалительные заболевания кишечника, а также инфицированность гепатитами В или С, цирроз печени, сахарный диабет, ожирение, алкоголь, неалкогольная жировая болезнь печени и курение.

Эпидемиология

Рак билиарного тракта – холангиоцеллюлярный, рак желчного пузыря и желчных протоков – редкая злокачественная опухоль.

Заболеваемость увеличивается с возрастом, женщины заболевают ХЦР чаще мужчин.

В структуре заболеваемости и смертности эти опухоли оцениваются совместно.

В 2021 г. в России с диагнозом *ЗНО печени и внутриспеченочных желчных протоки (С22)* зарегистрировано 5904 больных. Из них имели I ст. – 4,4%, II ст. – 12,1%, III ст. – 23,5%, IV ст. – 56,9%, не установлена стадия у 3,1% больных.

Диагноз подтвержден морфологически в 2021 г. у 77,5% больных.

Находились на учете на конец 2021 г. 8970 больных, что составило 6,1 на 100 тыс. населения.

По грубым подсчетам рак внутриспеченочных желчных протоков составляет около 10% от этого числа.

В 2018 г. в России было зарегистрировано около 880 пациентов, заболевших раком внутриспеченочных желчных протоков. Внепеченочные холангиокарциномы и рак желчного пузыря зафиксированы у 3713 первичных пациентов (1424 – мужчины и 2289 – женщины).

Точная статистика смертности от билиарного рака в России отсутствует.

За 2018 г. от рака печени (гепато- и холангиоцеллюлярный раки) умерло 10018 пациентов, а от рака желчного пузыря, внепеченочных желчных протоков и других неуточненных органов пищеварения погибло 3819 пациентов.

Летальность больных в течение года с момента установления диагноза ЗНО печени и внутрипеченочных желчных протоков в России в 2021 г. составила 61,9%.

Летальность за 2021 г. ЗНО печени и внутрипеченочных желчных протоков составила 36,0%.

Особенности кодирования заболевания по Международной статистической классификации болезней (МКБ-10)

C22.1 Рак внутрипеченочных желчных протоков

C23 Рак желчного пузыря

C24.0 Рак внепеченочных желчных протоков

Эпителиальные опухоли (билиарные)

а) Доброкачественные

8202/0 Аденома желчных протоков (перибилиарная гамартома и другие)

8202/0 Микрокистозная аденома

9013/0 Билиарная аденофиброма

б) Предраковые новообразования

8148/2 Билиарная интраэпителиальная неоплазия, III степень (ViIN-3)

8503/0 Внутрипротоковая папиллярная опухоль с признаками низкой-умеренной интраэпителиальной неоплазии

8503/2 Внутрипротоковая папиллярная опухоль с признаками тяжелой интраэпителиальной неоплазии

8470/0 Муцинозная кистозная опухоль с признаками низкой-умеренной интраэпителиальной неоплазии

8470/2 Муцинозная кистозная опухоль с признаками тяжелой интраэпителиальной неоплазии

Злокачественные новообразования

8160/3 Внутрипеченочная холангиокарцинома

8503/3 Внутрипротоковая папиллярная опухоль в сочетании с инвазивным раком (карциномой)

8470/3 Муцинозная кистозная опухоль в сочетании с инвазивным раком (карциномой)

Внепеченочные желчные протоки и желчный пузырь

Эпителиальные опухоли

Предраковые новообразования

8140/0 Аденома

8211/0 Тубулярная

8260/0 Папиллярная

8263/0 Тубулопапиллярная

8148/2 Билиарная интраэпителиальная неоплазия, III степень (ViIN-3)

8503/0 Внутрипузырная (желчный пузырь) или внутрипротоковая (желчные протоки) папиллярная опухоль с признаками низкой-умеренной интраэпителиальной неоплазии

8503/2 Внутрипузырная (желчный пузырь) или внутрипротоковая (желчные протоки) папиллярная опухоль с признаками тяжелой интраэпителиальной неоплазии

8470/0 Муцинозная кистозная опухоль с признаками низкой-умеренной интраэпителиальной неоплазии

8470/2 Муцинозная кистозная опухоль с признаками тяжелой интраэпителиальной неоплазии

Злокачественные новообразования (рак)

8140/3 Аденокарцинома

8140/3 Аденокарцинома, билиарный тип

8140/3 Аденокарцинома, желудочный фовеолярный тип

8144/3 Аденокарцинома, кишечный (интестинальный) тип

8310/3 Светлоклеточная аденокарцинома

8480/3 Муцинозная аденокарцинома

8490/3 Перстневидно-клеточный рак

8560/3 Железисто-плоскоклеточный рак

8503/3 Внутрипузырная (желчный пузырь) или внутрипротоковая (желчные пути) папиллярная опухоль в сочетании с инвазивным раком (карциномой)

8470/3 Муцинозная кистозная опухоль в сочетании с инвазивным раком (карциномой)

8070/3 Плоскоклеточный рак

8020/3 Недифференцированный рак

Классификация

Рак билиарного тракта – группа опухолей, развивающихся из эпителия желчного пузыря и желчных протоков. Среди пациентов с билиарным раком треть случаев составляют опухоли желчных протоков (холангиокарциномы), две трети – опухоли желчного пузыря.

Холангиокарциномы разделяют на внутри- и внепеченочные. К последним относят рак общего желчного протока и опухоли желчных протоков ворот печени (опухоль Клацкина). Рак внепеченочных желчных протоков встречается значительно чаще: на опухоль Клацкина приходится 50% от числа холангиокарцином, на опухоли дистальной локализации – 42%, внутripеченочное поражение встречается в 8% случаев.

Среди опухолей желчного пузыря чаще всего (80%) встречаются аденокарциномы, возможны и другие варианты: плоскоклеточный, анапластический, мелкоклеточный рак, лимфомы, саркомы. Более 90% случаев холангиокарцином составляют аденокарциномы, часто (>80%) муцинозные.

По характеру роста аденокарциномы желчных путей разделены на три типа:

- склерозирующий (скиррозный) – чаще развивается во внепеченочных желчных протоках, характеризуется сложностью верификации и низкой резектабельностью,
- нодулярный – чаще развивается при внутripеченочной локализации, характеризуется высокими инвазивными свойствами и низкой резектабельностью,
- папиллярный – характеризуется ранней манифестацией и высокой резектабельностью.

Классификация (стадирование) *TNM* (8-я ред., 2018)

Стадирование рака желчного пузыря

T – первичная опухоль:

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 – первичная опухоль не определяется;

Tis – рак *in situ*;

T1 – опухоль прорастает в собственную пластинку или мышечный слой;

T1a – опухоль прорастает в собственную пластинчатую оболочку;

T1b – опухоль прорастает в мышечный слой;

T2 – опухоль проникает в перимускулярную соединительную ткань на брюшной стороне без вовлечения серозы (висцеральной брюшины) или опухоль проникает в перимышечную соединительную ткань на печеночной стороне без врастания в печень;

T2a – опухоль проникает в перимускулярную соединительную ткань на брюшной стороне без вовлечения серозы (висцеральной брюшины);

T2b – опухоль проникает в перимускулярную соединительную ткань на печеночной стороне без врастания в печень;

T3 – опухоль прорастает в серозу (висцеральную брюшину) и/или прямая инвазия в печень и/или другие соседние органы и структуры (желудок, ДПК, ободочная кишка, поджелудочная железа, сальник, внепеченочные желчные протоки);

T4 – инвазия опухоли в воротную вену или печеночную артерию, или инвазия двух и более органов и структур.

N – регионарные лимфоузлы:

NX – недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов;

N1 – поражение от одного до трех регионарных лимфоузлов;

N2 – поражение четырех и более лимфоузлов.

M – отдаленные метастазы:

MX – недостаточно данных для оценки отдаленных метастазов;

M0 – нет отдаленных метастазов;

M1 – есть отдаленные метастазы.

Таблица 15. Группировка рака желчного пузыря по стадиям

<i>Стадия</i>	<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
IIB	T2b	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T1–3	N1	M0
IVA	T4	N0–1	M0
IVB	Любая T	N2	M0
	Любая T	Любой N	M1

Гистологическая градация:

Gx – недостаточно данных для оценки;

G1 – хорошо дифференцированная;

G2 – умеренно дифференцированная;

G3 – низкодифференцированная.

Стадирование рака внутрипеченочных желчных протоков

T – первичная опухоль:

Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 – первичная опухоль не определяется;

Tis – рак in situ (внутрипротоковая опухоль);

T1 – солитарная опухоль без инвазии сосудов <5 см или >5 см;

T1a – солитарная опухоль <5 см без инвазии сосудов;

T1b – солитарная опухоль >5 см без инвазии сосудов;

T2 – солитарная опухоль с внутрипеченочной инвазией сосудов или множественные опухолевые узлы с инвазией или без инвазии сосудов;

T3 – опухоль, прорастающая висцеральную брюшину;

T4 – опухоль, вовлекающая местные структуры путем прямой инвазии.

N – регионарные лимфоузлы:

Nx – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфоузлов;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов;

N1 – имеется поражение регионарных лимфоузлов метастазами.

M – отдаленные метастазы:

M0 – нет признаков отдаленных метастазов;

M1 – имеются отдаленные метастазы.

Таблица 16. Группировка по стадиям рака внутривенных желчных протоков

<i>Стадия</i>	<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIА	T3	N0	M0
IIIВ	T4	N0	M0
IV	Любая T	Любая N	M1

Гистологическая градация:

Gx – недостаточно данных для оценки;

G1 – хорошо дифференцированная;

G2 – умеренно дифференцированная;

G3 – низкодифференцированная

Стадирование рака внепеченочных желчных протоков (в области ворот печени)

T – первичная опухоль:

Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 – первичная опухоль не определяется;

Tis – рак in situ (высокая степень дисплазии);

T1 – опухоль, ограниченная желчным протоком с расширением до мышечного слоя или волокнистой(фиброзной) ткани;

T2–опухоль проникает за стенку желчного протока в окружающую жировую ткань, или опухоль проникает в соседнюю печеночную паренхиму;

T2a – опухоль прорастает за пределы стенки протока с инвазией в окружающую жировую ткань;

T2b – опухоль прорастает в прилежащую паренхиму печени;

T3 – опухоль прорастает в ветви воротной вены или печеночной артерии с одной стороны;

T4 – опухоль прорастает в главный ствол воротной вены или ее ветви с обеих сторон, или инвазия общей печеночной артерии, или распространение опухоли на протоки 2-го порядка с обеих сторон; поражение протоков 2-го порядка с одной стороны с инвазией контралатеральной ветви воротной вены и печеночной артерии. Печеночная артерия и портальные вены, лимфатические узлы N1, N2.

N – регионарные лимфоузлы:

NX – недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов;

N1 – от одного до трех положительных лимфоузлов, поражение лимфоузлов вдоль пузырного протока, общего желчного протока, печеночной артерии, задние панкреатодуоденальной и/или воротной вены;

N2 – четыре или более положительных лимфоузлов из участков, описанных для N1.

M – отдаленные метастазы:

M0 – нет отдаленных метастазов;

M1 – есть отдаленные метастазы.

Таблица 17. Группировка по стадиям рака внепеченочных желчных протоков (в области ворот печени)

<i>Стадия</i>	<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>
0	Tis	N0	M0

I	T1	N0	M0
II	T2a-b	N0	M0
IIIА	T3	N0	M0
IIIВ	T4	N0	M0
IIIС	Любая T	N1	M0
IVА	Любая T	N2	M0
IVВ	Любая T	Любая N	M1

Модифицированная система стадирования Bismuth-Corlette классифицирует опухоли проксимальных желчных протоков на 4 типа, основанные на степени участия желчных протоков (табл. 18).

Таблица 18. Классификация Bismuth-Corlette (для рака проксимальных желчных протоков)

Тип I	Поражение общего печеночного протока
Тип II	Поражение слияния печеночных протоков
Тип IIIА	Поражение правого печеночного протока
Тип IIIВ	Поражение левого печеночного протока
Тип IV	Поражение обоих печеночных протоков

Стадирование рака внепеченочных желчных протоков (дистальные – ниже впадения пузырного протока)

T – первичная опухоль:

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 – первичная опухоль не определяется;

Tis – рак in situ (высокая степень дисплазии);

T1 – опухоль проникает в стенку протока на глубину менее 5 мм;

T2 – опухоль проникает в стенку протока на глубину 5-12 мм;

T3 – опухоль проникает в стенку протока на глубину более 12 мм;

T4 – инвазия опухоли в чревный ствол, верхнюю брыжеечную артерию или общую печеночную.

N – регионарные лимфатические узлы:

NX – недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов;

N1 – от одного до трех положительных лимфоузлов;

N2 – четыре или более положительных лимфоузла.

M – отдаленные метастазы:

M0 – нет отдаленных метастазов;

M1 – есть отдаленные метастазы.

Таблица 19. Группировка по стадиям рака внепеченочных желчных протоков (дистальных).

Стадия	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIА	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIВ	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
IIIА	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
	T3	N1	M0
IIIВ	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IV	Любая T	Любая N	M1

Клиника

Ранние симптомы рака внутриспеченочного желчного протока и РЖП крайне неспецифичны: дискомфорт, тяжесть в правом подреберье или эпигастрии, снижение аппетита. Иногда проявления можно выявить при изменении биохимических анализов крови (повышение активности трансаминаз или показателей холестаза), а также увеличения уровня опухолевых маркеров в группе повышенного риска (желчнокаменная болезнь, полипы желчного пузыря, первичный склерозирующий холангит, паразитарная инвазия), что, впрочем, также не является специфичным.

Более значимые симптомы (боли в верхнем отделе живота, тошнота, рвота, потеря аппетита или даже отвращение к пище, снижение веса, желтуха, зуд, лихорадка, увеличение размеров печени и желчного пузыря, появление асцита) являются признаками поздних стадий заболевания.

Симптомы билиарного рака могут маскироваться симптомами фоновых заболеваний (желчнокаменной болезни, первичного склерозирующего холангита, язвенного колита).

Рак внепеченочных желчных протоков, напротив, часто манифестирован механической желтухой при обструкции общего печеночного/общего желчного протоков или в связи с двухсторонним блоком правого и левого долевого протоков. До полной обструкции с развернутой картиной механической желтухи могут быть неспецифические жалобы на тяжесть в подреберье, лихорадка, озноб, в последующем – кожный зуд, обесцвечивание кала, потемнение мочи.

На доклиническом или субклиническом уровне возможны отклонения в биохимическом анализе крови (маркеры цитолиза, холестаза).

ДИАГНОСТИКА

Критерии установления диагноза:

1. Наличие опухолевого очага в печени по данным УЗИ, МРТ или КТ.
2. Морфологическое подтверждение диагноза.

3. Исключение других первичных опухолевых очагов (рак толстой кишки, рак желудка и т.д.).

Дифференциальная диагностика

Ключевые новообразования, с которыми стоит дифференцировать ХЦР при исключении метастатического процесса в печени, – гепатоцеллюлярный рак, эпителиоидная гемангиоэндотелиома, билиарная аденома, реактивная пролиферация желчных протоков.

Каждая из нозологических единиц имеет характерную гистологическую картину. Для уточнения диагноза, как правило, используется метод ИГХ диагностики.

При дифференциальной диагностике с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) используют следующие маркеры: HerPar1, аргиназу, глипикан 3, раковый эмбриональный антиген, цитокератины (как правило, 7 и 19), муцины.

При дифференциальной диагностике с эпителиоидной гемангиоэндотелиомой – CD31, CD34, ERG, FLI-1, фактор VIII.

При дифференциальной диагностике с билиарной аденомой – p53, SMAD4, раковый эмбриональный антиген.

При дифференциальной диагностике с билиарной аденофибромой метод ИГХ диагностики не является решающим, в то время как при дифференциальной диагностике с реактивной пролиферацией желчных протоков ИГХ-метод исследования может быть использован (в ХЦР более высокий индекс Ki67, выявляется экспрессия S100P).

Жалобы и анамнез

Проводится тщательный сбор жалоб и анамнеза у пациента с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения.

Ранние симптомы РЖП (боли в правом верхнем квадранте живота, тошнота, рвота, потеря аппетита) неспецифичны, напоминают клинику желчнокаменной болезни. Отвращение к пище, желтуха (44%), зуд, лихорадка, увеличение размеров печени и желчного пузыря, асцит – поздние симптомы болезни.

ХЦР может проявляться только умеренными изменениями в биохимических тестах в сыворотке крови или сопровождается неспецифическими симптомами (лихорадка, потеря веса, боли в животе), симптомы обструкции желчных путей являются редкостью. Внутрипеченочный ХЦР может быть обнаружен случайно при УЗИ брюшной полости, в отличие от внепеченочного ХЦР, манифестация которого часто сопровождается желтухой, вызванной обструкцией желчных протоков.

Физикальное обследование

У всех пациентов с диагнозом РЖ проводят тщательное физикальное обследование, включая оценку общего состояния по шкале ECOG и оценку нутритивного статуса пациента с целью определения тактики сопроводительной терапии и оценку нутритивного статуса с целью оценки функционального статуса.

Проводится физикальное обследование, включающее общий и местный осмотр: пальпацию живота, зон регионарных лимфоузлов, ректальное исследование, осмотр гинеколога у женщин.

Лабораторная диагностика

Пациентам с подозрением и впервые выявленным раком желчевыводящей системы выполняют:

- определение основных групп крови по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактор);
- определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в крови;
- молекулярно-биологическое исследование крови на вирус гепатита В (*Hepatitis B virus*), молекулярно-биологическое исследование крови на вирус гепатита С (*Hepatitis C virus*);
- общий (клинический) анализ крови развернутый;
- анализ крови биохимический общетерапевтический;
- опухолевые маркеры: исследование уровня альфа-фетопротеина в сыворотке крови, исследование уровня антигена аденогенных раков СА 19-9 в крови;

– коагулограмма (исследование системы гемостаза).

Инструментальная диагностика

При подозрении на рак желчевыводящей системы выполняют: *УЗИ* органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

УЗИ обладает высокой чувствительностью в выявлении расширения желчных протоков и определения уровня обструкции.

УЗИ брюшной полости в качестве скрининга может выявить образование в печени при внутривнутрипеченочной форме холангиокарциномы, наличие инфильтрата в области желчного пузыря или рост ранее выявлено полипа при РЖП, а также признаки билиарной гипертензии при раке внепеченочных желчных протоков или осложнённых формах рака желчевыводящей системы.

При выявлении при УЗИ опухолевой патологии билиарного тракта выполняют *КТ и/или МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием с магнитно-резонансной холангиографией*.

КТ является более информативным, чем УЗИ, для выявления поражения лимфоузлов, инвазии органов и отдаленных метастазов.

МРТ более информативно в проведении дифференциальной диагностики между доброкачественными опухолями и злокачественными.

На этапе обследования выполняют *КТ органов грудной клетки* для определения распространенности опухолевого процесса.

До лечения выполняют прямые *методы контрастирования желчных протоков* (ретроградную или антеградную холангиографию), ангиографическое исследование – ангиографию чревного ствола и его ветвей, трансартериальную возвратную мезентерикопортографию для определения распространенности опухолевого процесса в отношении магистральных сосудов.

При планировании хирургического лечения выполняют *ПЭТ-КТ* с целью исключения отдаленных метастазов в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения.

При планировании хирургического лечения выполняют *диагностическую лапароскопию* для исключения отдаленных метастазов по результатам КТ/МРТ.

При планировании радикального хирургического лечения высок риск перитонеального метастазирования. В связи с высокой частотой перитонеального диссемирования лапароскопия позволяет отказаться от неоправданной лапаротомии у трети пациентов, которые по результатам МРТ/КТ/ПЭТ-КТ представляются резектабельными.

Другие диагностические исследования

Большая часть внутripеченочных холангиокарцином являются умеренно-высокодифференцированными тубулярными аденокарциномами.

В настоящее время ХЦР подразделяют на 2 типа с учетом локализации опухоли и ее иммуногистохимических особенностей:

а) билиарный тип с выраженной экспрессией S100P, TFF1, AGR2, в 23% случаев выявляется KRAS-мутация;

б) холангиолярный тип с выраженной экспрессией N-cadherin, лишь в 1% случаев выявляется KRAS-мутация.

Внутripеченочные ХЦР имеют ИГХ профиль, сходный с другими опухолями панкреатобилиарной зоны и верхнего отдела ЖКТ.

В настоящее время не существует ни одной однозначной окраски для подтверждения ХЦР. Как правило, эти опухоли позитивны по отношению к цитокератинам 7,19 (90%), муцину 1 (73,8%) 2.3, AQP-1.

Возможна фокальная экспрессия цитокератина 20 в клетках опухоли, однако в сочетании с экспрессией цитокератинов 7 и 19 необходимо исключать другие опухоли ЖКТ.

К наиболее часто встречающимся вариантам данных опухолей относят высокоумереннодифференцированные аденокарциномы билиарного типа. Большая часть их иммунопозитивна по отношению к РЭА, муцинам 1 и 2, p53, цитокератину 7.

ИГХ-картина аденокарцином интестинального типа отлична, характеризуется экспрессией муцина 2, РЭА и цитокератина.

Перед планированием противоопухолевой ХТ показано патологоанатомическое исследование биопсийного материала с применением ИГХ методов.

Биопсия необходима для назначения консервативных методов лечения и не обязательна при планировании хирургического вмешательства.

Проводится молекулярно-генетическое исследование мутаций в генах KRAS, BRAF в операционном материале, молекулярно-генетическое исследование ALK, NTRK, патологоанатомическое исследование белка к рецепторам HER2/neu с применением ИГХ методов, определение микросателлитных повторов ДНК в операционном материале методом ПЦР в целях определения тактики дальнейшего лечения.

Активирующие мутации, определяющие чувствительность опухоли к таргетной терапии, могут быть выявлены до 10% случаев.

ЛЕЧЕНИЕ

Хирургическое вмешательство является основным методом радикального лечения пациентов с раком билиарного тракта.

Предоперационное лечение

В качестве предоперационной подготовки пациентов с ХЦР применяют селективную эндоваскулярную эмболизацию сосудов ветвей воротной вены, как правило, правой, иногда в сочетании с эмболизацией четвертой сегментарной ветви.

Предоперационная эмболизация ветвей воротной вены повышает объем остающейся паренхимы печени при ее резекции и показана при объеме остающейся паренхимы <25%, что позволяет снизить риск развития печеночной недостаточности.

Хирургическое лечение выполняется через 3-5 нед после эмболизации воротной вены.

При наличии явлений механической желтухи с целью их купирования проводят предоперационную декомпрессию желчевыводящих

путей: чрескожная чреспеченочная холангиостомия, назобилиарное дренирование, ретроградное стентирование.

Необходимость рутинного применения предоперационного дренирования протоков из-за механической желтухи при возможности радикальной операции сомнительна.

Хирургическое лечение

При резектабельном РЖП (стадии I–II, T1–2N0M0) в зависимости от распространенности опухоли показано выполнение расширенной холецистэктомии с резекцией S IV–V сегментов печени в объеме R0 единым блоком с клетчаткой и лимфоузлами (ворот печени, желудочно-печеночной связки, ретродуоденальных) с или без резекции желчных протоков

Факторы резектабельности РЖП определяются стадией процесса в соответствии с классификацией TNM, а также локализацией опухоли.

К противопоказаниям для хирургического лечения относят: наличие множественных метастазов в печень, асцит, множественные перитонеальные метастазы, опухолевое поражение гепатодуоденальной связки, окклюзию крупных сосудов, плохое общее состояние пациента.

При РЖП с инвазией мышечной оболочки (стадия I, T1vN0M0), выявленной после холецистэктомии по поводу холецистита, показано выполнение в ближайший срок повторной операции в объеме резекции печени (ложе желчного пузыря) в сочетании с лимфодиссекцией (ЛД) после исключения признаков нерезектабельности по данным методов обследования.

При ранней стадии (pT1a) РЖП, выявленного после холецистэктомии, повторное хирургическое лечение не требуется.

При резектабельном внутripеченочном ХЦР (стадии I–II, T1–2N0M0) показано выполнение радикального вмешательства в объеме резекции печени в сочетании с ЛД ворот печени, по ходу общей печеночной артерии, за головкой поджелудочной железы.

В случае инвазии внепеченочных желчных протоков целесообразна их резекция с последующей реконструкцией.

Противопоказаниями к операции (в связи с плохой выживаемостью):

- мультифокальное распространение в печени и метастазы в лимфоузлах,
- инвазия воротной вены и общей печеночной артерии, соседних органов,
- вовлечение печеночных протоков второго порядка с обеих сторон (Bismuth IV) при опухоли Клацкина.

Однако возможность хирургического подхода к лечению может быть рассмотрена у тщательно отобранных пациентов.

При внутрипеченочном ХЦР трансплантация печени рутинно не показана в связи с высокой вероятностью раннего рецидива заболевания.

При раке холедоха проводится радикальная операция в объеме панкреатодуоденальной резекции с удалением регионарных лимфоузлов единым блоком со срочным гистологическим исследованием края отсечения протока и с последующим формированием анастомозов.

При резектабельном раке проксимальных отделов желчного протока (стадии I–II, T1–2vN0M0) показано хирургическое лечение в объеме расширенной гемигепатэктомии с удалением первого сегмента печени, ЛД, резекцией внепеченочных желчных протоков и формированием билиодигестивных анастомозов.

При инвазии воротной вены целесообразна ее резекция с последующей пластикой. Возможно улучшение отдаленных результатов в случае превентивной резекции воротной вены без убедительных данных за ее инвазию.

Химиотерапия

Проводится адьювантная ХТ рака билиарного тракта.

После радикального хирургического лечения показано проведение монотерапии гемцитабином (8 курсов) вне зависимости от пора-

жения лимфоузлов и степени дифференцировки опухоли, за исключением опухоли Клацкина.

У пациентов с низкодифференцированными опухолями и/или метастазами в лимфоузлах, проводится ПХТ режимами гемцитабин/цисплатин, гемцитабин/ капецитабин (табл. 20).

Таблица 20. Режимы лекарственного лечения рака билиарного тракта.

Моно-химиотерапия	<ul style="list-style-type: none"> • Гемцитабин 1000 мг/м² в 1-й,8-й,15-й дни. <p>Интервал – 4 нед.</p>
Поли-химиотерапия	<ul style="list-style-type: none"> • Гемцитабин 1000 мг/м² в 1-й и 8-й дни. <p>Цисплатин 25 мг/м² в 1-й и 8-й дни, интервал – 3 нед.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Гемцитабин 1000 мг/м² в 1-й и 8-й дни. <p>Оксалиплатин 100 мг/м² в/в во 1-й день, интервал – 3 нед.</p> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFOX4 (Оксалиплатин 85 мг/м² 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат по 200 мг/м² в/в 2-часовая инфузия в 1-й и 2-й дни, фторурацил 400 мг/м² в/в струйно в 1-й и 2-й дни, и 22-часовая инфузия фторурацил 600 мг/м² в 1-й и 2-й дни. Интервал – 2 нед. • XELOX (Оксалиплатин 130 мг/м² в 1-й день, капецитабин 1000 мг/м² 2 раза в сутки 1-й–14-й дни). Интервал – 3 нед. • GEMCAP (Гемцитабин 1000 мг/м² в 1-й, 8-й дни + капецитабин 1250 мг/м²/сутки в 2 приема 1-й–14-й дни. Интервал – 3 нед.
Иммуно-терапия	<p>Пембролизумаб (только для MSI-H опухолей)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пембролизумаб 200 мг в/в капельно (30-минутная инфузия) 1 раз в 3 нед длительно (до двух лет)

После нерадикальной операции (R1/R2) или метастазах в лимфоузлах показано выполнение резекции, проведения системной ХТ (согласно принципам лечения метастатического процесса), а также химиолучевой терапии с аналогами пиримидина.

Настоятельно показана послеоперационная ЛТ с использованием технологий 3D-конформной ЛТ или ЛТ модулированной интенсивности. Облучению подвергается ложе удаленной опухоли и регионарные зоны. ЛТ проводится РОД 2 Гр до СОД 46 Гр, а при R1/R2 – до 50-60 Гр на ложе удаленной опухоли.

После завершения химиолучевой терапии показана монокимиотерапия гемцитабином. При низкой степени дифференцировки опухоли и/или метастазах в лимфоузлах возможно применение комбинированных режимов гемцитабин/ цисплатин, гемцитабин/капецитабин.

При локальном рецидиве рака билиарного тракта после радикального хирургического лечения рассматривают варианты локального контроля с целью раннего выявления рецидива и увеличения продолжительности жизни пациентов. Возможные варианты: повторная резекция печени, методы локальной деструкции или химиоэмболизация печеночной артерии при изолированном поражении печени после операции по поводу внутripеченочной холангиокарциномы, фотодинамическая терапия (ФДТ) или внутripротоковая ЛТ при рецидиве рака внепеченочных желчных протоков.

При поздних стадиях рака билиарного тракта и неоперабельном внутripеченочном ХЦР (стадии IIIA–IVB, T3–4N0–1M0) показано применение локо-регионарных методов лечения. С этой целью проводится: радиочастотная абляция (РЧА), трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ), ТАХЭ с микросферами, трансартериальная радиоэмболизация с иттрием-90, селективная внутripеченочная артериальная ХТ, стереотаксическая ЛТ с использованием 3-5-и дневного режима фракционирования дозы до СОД 30-50 Гр с целью увеличения продолжительности жизни пациентов.

При T3–4 РЧА не показана.

При локализованном внутрипротоковом и перидуктально-инфильтративном поражении желчных протоков (стадии IIIA–IVА, T3–4N0–1M0) показано применение внутрипротоковой ФДТ.

ФДТ приводит к гибели опухолевых клеток; улучшает ОВ пациентов с внутрипротоковой неоперабельной холангиокарциномой и раком холедоха.

При поздних стадиях внепеченочного рака билиарного тракта (стадии IIIA–IVА, T3–4N0–1M0) возможна химиолучевая терапия.

Одновременно с ЛТ возможно применение схем на основе фторурацила или капецитабина (предпочтительнее).

ЛТ проводится в режиме стереотаксического облучения за 3-5 фракций до СОД 30-50 Гр. Одновременное использование гемцитабина не рекомендуется в связи с ограниченным опытом и высокой токсичностью лечения.

При диссеминированном раке билиарного тракта (стадия IV, M1) и удовлетворительном общем состоянии пациента возможно лечение в рамках клинических исследований или системной ХТ гемцитабином в сочетании с соединениями платины или на основе аналогов пиримидина.

ХТ при наличии дренажей и стентов в билиарном дереве часто (>50% пациентов) осложняется обострением острого холангита, холестаазом и холестатическим гепатитом.

Проводится активный мониторинг состоятельности дренирования, своевременная замена дренажей, профилактические промывания дренажей растворами антибактериальных препаратов. При подозрении на инфицирование проводится своевременная терапия.

ХТ 2-й линии диссеминированного рака билиарного тракта проводится при удовлетворительном состоянии пациента с использованием режима лечения, учитывающего эффективность 1-й линии.

Применение таргетных препаратов в настоящее время не носит обязательного характера, но возможно в клинической практике при выявлении в опухоли соответствующих молекулярно-генетических нарушений по решению консилиума специалистов.

При диссеминированном раке билиарного тракта (стадия IV, M1) и ослабленном общем состоянии пациента (ECOG 2) с паллиативной целью проводится монокимиотерапия гемцитабином с учетом возможного профиля токсичности.

При неудовлетворительном общем состоянии пациента (ECOG >2), выраженной сопутствующей патологии показано проведение симптоматической терапии.

Целью «наилучшей поддерживающей терапии» является профилактика и облегчение симптомов заболевания и поддержание качества жизни пациентов, независимо от стадии заболевания и потребности в других видах терапии.

Глава 6.

РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак поджелудочной железы (РПЖ) – злокачественная опухоль, исходящая из эпителия поджелудочной железы.

Этиология и патогенез

У 10% пациентов РПЖ развитие заболевания связано с наличием известных наследственных синдромов. Наиболее распространённые – синдром Пейтц-Егерса, синдром Линча и синдром наследования рака молочной железы и яичников, связанный с мутациями генов BRCA.

У остальных пациентов рак поджелудочной железы имеет спорадический характер.

В качестве факторов риска развития РПЖ рассматриваются: недостаток витамина Д3, злоупотребление алкоголем, хронический панкреатит, сахарный диабет, курение, ожирение, низкая физическая активность.

Патогенез РПЖ делится на три последовательных стадии. Стадия инициации опухоли заключается в возникновении первой драйверной мутации. Клональное распространение и стадия метастазирования являются, соответственно, второй и третьей стадиями в патогенезе данного заболевания. Однако процесс метастазирования может быть не завершающей стадией канцерогенеза. Опухолевые клетки приобретают способность метастазировать на относительно ранних этапах канцерогенеза и продолжают эволюционировать независимо от первичной опухоли в отдаленных органах.

К предраковым заболеваниям относятся панкреатические внутриэпителиальные неоплазии (ПанИн, PanIN), внутрисекторные папиллярные муцинозные опухоли (ВПМО, IPMN) и муцинозные кистозные опухоли (МКО).

В процессе злокачественной трансформации эпителия поджелудочной железы происходит накопление мутаций ключевых генов. Чаще всего инициальной является мутация в гене KRAS. Далее появ-

ляются мутации в генах CDKN2, TP53, SMAD4/DPC4 и BRCA2, которые определяют путь предраковых образований от легкой дисплазии до инвазивного рака. Значительную роль в опухолевой прогрессии играют компоненты стромы и микроРНК.

Эпидемиология

Протоковая аденокарцинома с её более редкими микроскопическими вариантами составляет 95% всех экзокринных новообразований поджелудочной железы. Поэтому данные о заболеваемости и смертности от РПЖ фактически отражают таковые при протоковой аденокарциноме.

В 2021 г. в РФ зарегистрировано 15304 больных с РПЖ, из них имели I ст. – 6,4%, II ст. – 16,8%, III ст. – 16,9%, IV ст. – 58,2%, не установлена стадия – 1,7%.

В 2021 г. диагноз РПЖ подтвержден морфологически – 75,8%.

Средний возраст заболевших составил 67,9 года.

«Грубый», нестандартизированный показатель заболеваемости РПЖ в России в 2021 г. составил 14,1 на 100 тыс. населения.

Летальность больных в течение года с момента установления диагноза РПЖ в РФ в 2021 г. составила 65,1%.

В структуре смертности от онкологических заболеваний в РФ РПЖ составил 6,2%.

Особенности кодирования заболевания по Международной статистической классификации болезней (МКБ-10)

Злокачественное новообразование поджелудочной железы (C25):

C25.0 Головки поджелудочной железы

C25.1 Тела поджелудочной железы

C25.2 Хвоста поджелудочной железы

C25.3 Протока поджелудочной железы

C25.4 Островковых клеток поджелудочной железы

C25.7 Других частей поджелудочной железы

C25.8 Поражение поджелудочной железы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

Классификация

Международная гистологическая классификация (ВОЗ, 5-е изд., 2019)

Эпителиальные опухоли

Доброкачественные

Ацинарноклеточная цистаденома

Серозная цистаденома

Предзлокачественные изменения поджелудочной железы

Панкреатическая интраэпителиальная неоплазия 3-й степени (PanIN-3)

Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль с лёгкой или умеренно выраженной дисплазией

Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль с тяжёлой дисплазией

Внутрипротоковая тубулопапиллярная опухоль

Муцинозная кистозная опухоль с лёгкой или умеренно выраженной дисплазией

Муцинозная кистозная опухоль с тяжёлой дисплазией

Злокачественные

Протоковая аденокарцинома

Аденоплоскоклеточный рак

Коллоидный рак (муцинозный некистозный рак)

Гепатоидный рак

Медуллярный рак

Перстневидноклеточный рак

Недифференцированный рак

Недифференцированный рак с остеокластоподобными гигантскими клетками

Ацинарноклеточная карцинома

Ацинарноклеточная цистаденокарцинома

Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль ассоциированная с инвазивной высоко-, умеренно-, низкодифференцированной протоковой аденокарциномой

Смешанный ацинарно-протоковый рак

Смешанный ацинарно-нейроэндокринный рак

Смешанный ацинарно-нейроэндокринно-протоковый рак

Смешанный протоково-нейроэндокринный рак

Муцинозная кистозная опухоль ассоциированная с инвазивной высоко-, умеренно-, низкодифференцированной протоковой аденокарциномой

Панкреатобластома

Серозная цистаденокарцинома

Солидно-псевдопапиллярная опухоль

1.5.2 Стадирование заболевания

Стадирование РПЖ по системе TNM (8-е изд., 2017)

T – первичная опухоль:

Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли,

Tis – carcinoma in situ,

T1 – опухоль ограничена поджелудочной железой до 2 см в наибольшем измерении,

T1a – опухоль до 0,5 см в наибольшем измерении,

T1b – опухоль больше 0,5 см, но не более 1 см в наибольшем измерении,

T1c – опухоль больше 1 см, но не более 2 см в наибольшем измерении,

T2 – опухоль ограничена поджелудочной железой более 2 см, но не более 4 см в наибольшем измерении,

T3 – опухоль более 4 см в наибольшем измерении,

T4 – опухоль распространяется на чревный ствол, верхнюю брыжеечную или общую печеночную артерию.

N – региональные лимфоузлы:

NX – недостаточно данных для оценки регионарных лимфоузлов,

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов,

N1 – наличие метастазов в 1-3 регионарных лимфоузлах,
N2 – наличие метастазов в 4 или более регионарных лимфоузлах.

Адекватное послеоперационное стадирование предполагает морфологическое изучение минимум 12 лимфоузлов.

К регионарным лимфоузлам для опухоли головки поджелудочной железы относятся лимфоузлы вдоль общего желчного протока, общей печеночной артерии, воротной вены, пилорические, инфрапилорические, субпилорические, проксимальные брыжеечные, чревные, передние и задние панкреатодуоденальные, вдоль верхней брыжеечной вены и правой латеральной стенки верхней брыжеечной артерии.

К регионарным лимфоузлам для опухоли тела и хвоста поджелудочной железы относятся лимфоузлы вдоль общей печеночной артерии, чревного ствола, селезеночной артерии, ворот селезенки, а также забрюшинные и латеральные аортальные лимфоузлы.

M – отдаленные метастазы:

M0 – нет отдаленных метастазов,

M1 – наличие отдаленных метастазов.

Таблица 21. Стадирование РПЖ

<i>Стадия</i>	<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1-3	N1	M0
III	T1-3	N2	M0
	T4	любая N	M0
IV	любая T	любая N	M1

Клиника

Рак головки поджелудочной железы чаще манифестирует с развитием желтухи, вызванной обструкцией желчных протоков.

При раке тела и хвоста поджелудочной железы первыми симптомами заболевания, как правило, являются снижение массы тела, появление болей в животе и повышение глюкозы в крови.

Неспецифичность симптомов, появление симптомов только в поздний период развития заболевания приводят к тому, что большая часть пациентов имеют III-IV стадии на момент выявления заболевания.

ДИАГНОСТИКА

Критерии установления диагноза/состояния:

- 1) данные анамнеза;
- 2) данные физикального и инструментального обследования;
- 3) данные морфологического исследования.

Жалобы и анамнез

Проводят тщательный сбор жалоб и анамнеза у всех пациентов с РПЖ для определения тактики лечения.

Сбор информации о жалобах и деталях анамнеза, в том числе семейного анамнеза, проводится с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения.

Физикальное обследование

Проводят тщательный физикальный общий и местный осмотр всех пациентов с РПЖ для определения тактики лечения и дифференциальной диагностики заболевания.

Особого внимания требуют оценка общего состояния по шкале ECOG, оценка алиментарного статуса, болевого синдрома, температуры тела, гемодинамики, цвета кожных покровов и склер, увеличения периферических лимфоузлов, наличие асцита.

Лабораторная диагностика

На этапе диагностики и перед планированием лечения РПЖ выполняют развернутые клинический и биохимический анализы крови, анализ крови на РЭА, определения уровня СА 19-9, исследование свёртывающей системы крови, а также общий анализ мочи.

Клинический анализ крови должен быть выполнен не более чем за 5 дней до начала курса ХТ или ЛТ.

Перечень параметров биохимического анализа крови и коагулограммы определяется для каждого пациента индивидуально с учетом его особенностей.

Выполняют анализ крови на *хромогранин А* тем пациентам с опухолями поджелудочной железы, которым необходимо дифференцировать аденокарциному и нейроэндокринную опухоль.

Определение хромогранина может быть полезно при неубедительном заключении морфолога в отношении гистопринадлежности злокачественной опухоли в сочетании с нормальным уровнем СА19-9.

Инструментальная диагностика

При РПЖ выполняют *ЭГДС* для оценки распространенности опухолевого процесса.

ЭГДС позволяет визуализировать инвазию ДПК, оценить степень опухолевого стеноза ДПК, уточнить локализацию и местную инвазию опухоли органов и структур билиопанкреатодуоденальной зоны.

Пациентам с РПЖ выполняют *динамическую мультиспиральную КТ (МСКТ)* исследование с болюсным контрастным усилением органов брюшной полости, грудной клетки и малого таза с в/в контрастированием для оценки распространенности опухолевого процесса и дифференциальной диагностики заболевания.

Минимальный объем заключения КТ, помимо описания размеров опухолевого образования, вовлечения близлежащих органов и структур (ДПК, холедох), наличия метастатически измененных лимфоузлов (с указанием их локализации) должен включать:

1) степень вовлечения верхней брыжеечной артерии (протяженность инфильтрации, степень вовлечения более или менее 180°),

2) степень вовлечения чревного ствола и/или его ветвей (протяженность инфильтрации, степень вовлечения более или менее 180°), вовлечение гастродуоденальной артерии,

3) степень вовлечения воротной вены и верхней брыжеечной вены (протяженность, наличие венозных коллатералей, степень прохо-

димости в зоне инфильтрации, наличие и локализация опухолевого и/или кровяного тромба),

4) степень вовлечения селезеночной вены (протяженность, наличие венозных коллатералей, степень проходимости в зоне инфильтрации, наличие и локализация опухолевого и/или кровяного тромба).

Также в заключении указывается степень расширения внепеченочных желчных протоков, главного панкреатического протока с указанием уровня блока.

Проводится *КТ органов грудной клетки*, которая с большей чувствительностью и специфичностью, чем рентгенография, способна выявить метастазы в легких, а также в лимфоузлах средостения.

При невозможности выполнения КТ при РПЖ выполняют *рентгенографию органов грудной клетки* для оценки распространенности опухолевого процесса.

Выполняют *МРТ брюшной полости (\pm малого таза)* с контрастным усилением и получением изображений в артериальную, венозно-портальную и отсроченную фазы, а также диффузионно-взвешенных изображений в качестве альтернативы МСКТ при подозрении на наличие метастазов в печени, которые не удалось подтвердить/исключить другими методами или *магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ)* при наличии механической желтухи, требующей миниинвазивного дренирования желчных протоков.

Хотя карциномы поджелудочной железы могут быть хорошо визуализированы при МРТ, нет доказательств того, что МРТ имеет диагностические преимущества по сравнению с МСКТ с точки зрения стадирования первичной опухоли. Но МРТ с большей чувствительностью и специфичностью способна визуализировать метастазы рака в печени, поэтому рекомендуется при подозрении на наличие метастазов в печени, когда их подтверждение изменит тактику лечения.

МРХПГ позволяет судить о природе стриктуры внутри- и внепеченочных желчных протоков, что делает необязательным в дальнейшем выполнение эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ).

При невозможности выполнения КТ или МРТ выполняют *УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза* для оценки распространенности опухолевого процесса.

Следует отметить, что *УЗИ* существенно уступает КТ в отношении оценки инвазии сосудов, что важно при оценке резектабельности.

Однако *УЗИ* может являться альтернативой КТ в оценке эффективности лечения у пациентов, получающих паллиативную ХТ.

У женщин дополнительно проводят *УЗИ* малого таза в связи с риском метастазирования РПЖ в придатки матки.

Выполняют *эндосонографию* при необходимости дополнительной оценки местной распространенности опухоли и для навигации при выполнении биопсии.

Эндосонография является высокочувствительным методом оценки инвазии опухоли поджелудочной железы в прилежащие анатомические структуры, в том числе ДПК, желчные протоки и крупные сосуды.

Эндосонография может служить методом визуализации при выполнении биопсии новообразования. Кроме того, нейролизис чревного сплетения может быть выполнен с использованием эндосонографии, как метода визуального контроля.

При РПЖ проводят *ретроградную холангиопанкреатографию (РХПГ)* при наличии механической желтухи.

Ввиду сложности и вероятности осложнений РХПГ в настоящее время наиболее часто используется при выполнении стентирования общего желчного протока по поводу механической желтухе. Методика предпочтительна в варианте ЭХПГ, а прямое контрастирование протоковой системы поджелудочной железы следует выполнять строго по показаниям и исключительно с применением неионных рентгеноконтрастных веществ, так как высокоосмолярные ионные контрастные вещества вызывают деструкцию покровного эпителия протоков и приводят к развитию спазма, нарушению оттока секрета и развитию острого панкреатита различной степени тяжести.

Кроме того, ЭРХПГ позволяет осуществить забор материала для морфологического исследования.

Пациентам с РПЖ выполняют *ПЭТ/КТ* при невозможности исключить метастатический процесс другими методами исследования.

Добавление *ПЭТ/КТ* к стандартным методам визуализации увеличивает чувствительность выявления отдаленных метастазов с 57% до 87%. В отдельных случаях при подозрении на наличие отдаленных метастазов, когда их подтверждение изменит тактику лечения, рекомендуется выполнить *ПЭТ/КТ*.

Пациентам проводят *остеосцинтиграфию* при подозрении на метастатическое поражение костей скелета.

Выполняют *лапароскопию* при подозрении на диссеминацию опухоли по брюшине или при невозможности морфологической верификации диагноза другими методами.

При подозрении на метастатическое поражение головного мозга проводят *МРТ или КТ головного мозга* с в/в контрастированием.

Пациентам выполняют ЭКГ с целью уточнения тактики лечения.

Проводят *биопсию* с последующим патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала поджелудочной железы тем пациентам, кому планируется начало лечения с консервативного этапа.

По мнению ведущих специалистов, хирургическое вмешательство в ряде случаев может быть выполнено без морфологического подтверждения; однако назначение консервативного лечения требует обязательной верификации ввиду значительной вероятности ложноположительных заключений инструментальных методов исследования.

В случае риска осложнений, связанных с биопсией при планировании патологоанатомического исследование биопсийного (операционного) материала, следует выполнить тонкоигольную пункцию образования (чрескожную или эндоскопическую) и получить материал для цитологического анализа.

Отрицательный результат биопсии при положительных данных методов лучевого исследования – повод для повторных процедур, пока не будет получен диагностически значимый материал.

Другие диагностические исследования

Всем пациентам с РПЖ проводится молекулярно-генетическое исследование мутаций в генах BRCA1, BRCA2 и PALB2 в крови или опухолевой ткани.

Учитывая частоту выявления мутаций в генах BRCA1, BRCA2 и PALB2 более 5%, а также существенное влияние данных мутаций на выбор схемы ХТ, определение данных мутаций целесообразно всем пациентам. Учитывая крайне низкую чувствительность существующих тест-систем на основе ПЦР, следует отдать предпочтение секвенированию следующего поколения (NGS).

При наличии гистологического материала целесообразно выполнение секвенирования в ткани опухоли с дополнительным определением статуса MSI.

Пациентам проводят патологоанатомическое исследование удаленного опухолевого препарата поджелудочной железы (в том числе, с применением ИГХ методов) для определения прогноза и дальнейшей тактики лечения.

При этом в патологоанатомическом заключении рекомендуется отразить следующие параметры:

- 1) расстояние от края резекции до опухолевых клеток;
- 2) размеры опухоли;
- 3) гистологическое строение опухоли;
- 4) степень дифференцировки опухоли;
- 5) указание общего числа исследованных и поражённых лимфоузлов;
- 6) наличие поражения краев резекции (подвергаются исследованию край резекции в зоне прилегания верхней брыжеечной артерии (связка крючковидного отростка), задняя поверхность, венозный край резекции, край резекции поджелудочной железы, край резекции холедоха, передняя поверхность поджелудочной железы);
- 7) наличие лимфоваскулярной, экстра- и интрапанкреатической периневральной инвазии (отрицательный результат также должен быть констатирован);

8) наличие инвазии стенки ДПК, интрапанкреатической части холедоха;

9) наличие инвазии стенки воротной вены и/или верхней брыжечной вены в случае их резекции (с указанием глубины);

10) степень регрессии опухоли в случае предоперационной терапии.

ЛЕЧЕНИЕ

Так как РПЖ чаще всего диагностируют на поздних стадиях, его лечение представляет собой на практике большую проблему.

В терапии РПЖ используют различные методы: хирургическое лечение, ЛТ, ХТ, гормонотерапия.

Выбор метода лечения или комбинации зависит от многих факторов, прежде всего стадии заболевания.

Хирургическое лечение

У пациентов с *резектабельным РПЖ I–III стадий (T1–3N0–1M0)* проводится комбинированное лечение, включающее операцию и либо адьювантную, либо периоперационную ХТ.

При резектабельном РПЖ на первом этапе проводится хирургического лечения. Альтернативным вариантом является периоперационная ХТ длительностью 2-3 мес до операции и 3-4 мес после нее.

Проведение периоперационной ХТ ассоциировано с повышением частоты R0 резекции и продолжительности жизни.

Предпочтительными режимами (при отсутствии противопоказаний) являются FOLFIRINOX или комбинации гемцитабина и паклитаксел + альбумина. При наличии у пациентов мутаций в генах BRCA или PALB2, оптимальным является применение комбинации FOLFIRINOX или комбинации гемцитабина с соединениями платины.

Начало лечения с ХТ сопряжено с необходимостью биопсии опухоли для морфологической верификации диагноза и выполнения желчеразгрузочных процедур.

У пациентов с погранично резектабельным и нерезектабельным РПЖ (T3-4N0-1M0) проводят пред-операционную и индукционную ХТ соответственно, а в последующем показано направить пациентов в крупные центры, обладающие большим опытом лечения РПЖ, для повторной оценки резектабельности.

Критерии резектабельности РПЖ изложены в табл. 22.

Таблица 22. Оценка резектабельности неметастатического РПЖ

Сосуд	Категория		
	Резектабельный	Погранично резектабельный	Нерезектабельный
Верхняя брыжеечная артерия	Не вовлечена; нормальная жировая прослойка между опухолью и артерией	Опухолевая инфильтрация $\leq 180^\circ$ (половина или менее) окружности артерии; периаартериальная исчерченность и опухолевые очаги, выпуклой поверхностью контактирующие со стенкой сосуда (на небольшой площади), что повышает шанс их удаления	Опухолевая инфильтрация более 180°
Чревный ствол / печеночная артерия	Не вовлечены	Вовлечение футляра общей печеночной артерии на небольшом протяжении (чаще в зоне отхождения гастродуоденальной артерии); хирург должен быть готов к резекции сосуда с последующей реконст-	Опухолевая инфильтрация и отсутствие технических возможностей для реконструкции из-за распространения на чревный ствол на уровне отхо-

		рукцией При опухолях тела/хвоста: инфильтрация чревного ствола $\leq 180^\circ$ или $>180^\circ$ без вовлечения аорты, гастродуоденальной артерии, что позволяет выполнить операцию Appleby	ждения селезеночной и левой желудочной артерии или на проксимальный отдел чревного ствола При опухолях тела/хвоста: инфильтрация чревного ствола $>180^\circ$ или $\leq 180^\circ$ с вовлечением аорты
Верхняя брыжеечная вена / воротная вена	Проходимы	Вовлечение короткого сегмента с неизменным сосудом выше и ниже; изолированное вовлечение сегмента вены без инвазии верхней брыжеечной артерии является редкостью и должно быть явно выражено на всех снимках КТ	Полная окклюзия и отсутствие перспектив реконструкции

Если при операции по поводу рака головки поджелудочной железы процесс признается нерезектабельным, и есть угроза развития кишечной непроходимости и/или механической желтухи в ближайшие сроки, показано формирование обходных анастомозов для профилактики механической желтухи и стеноза верхних отделов ЖКТ.

В случае тяжелых сопутствующих заболеваний, исключающей выполнение оперативного вмешательства, пациентам с РПЖ проводят паллиативное лекарственное лечение, миниинвазивные процеду-

ры (например, чрескожная чреспеченочная холангиостомия ЧЧХС, стентирование общего желчного протока, стентирование двенадцатиперстной кишки) для купирования симптомов желтухи или высокой тонкокишечной непроходимости, а также симптоматической терапии.

Решение о невозможности хирургического лечения может приниматься только на консилиуме с участием врача-хирурга, врача-терапевта, врача анестезиолога-реаниматолога.

У пациентов с локализацией образования в головке поджелудочной железы оптимальным является выполнение *гастропанкреатодуоденальной резекции*.

Стандартный объем лимфодиссекции (ЛД) предполагает удаление лимфоузлов:

- надпилорические и подпилорические лимфоузлы,
- лимфоузлы по ходу печеночной артерии и чревного ствола с его ветвями,
- лимфоузлы вдоль общего желчного протока,
- лимфоузлы вокруг пузырного протока,
- ретропанкреатические лимфоузлы,
- лимфоузлы по нижнему краю головки поджелудочной железы,
- лимфоузлы по правой полуокружности верхней брыжеечной артерии,
- лимфоузлы по верхнему краю головки поджелудочной железы.

При отсутствии опухолевой инвазии магистральных сосудов и достаточном опыте хирурга возможно выполнение операции *лапароскопическим доступом*.

У пациентов с локализацией карциномы в теле или хвосте поджелудочной железы проводят *дистальную субтотальную резекцию* поджелудочной железы, включающую удаление тела, хвоста железы, а также селезенки.

При технической возможности и достаточном опыте врача-хирурга возможно выполнение операции *лапароскопическим путем*.

ЛД включает удаление следующих групп лимфоузлов: лимфоузлы ворот селезенки, лимфоузлы вдоль селезеночной артерии, лимфоузлы по нижнему краю поджелудочной железы.

У пациентов с поражением карциномой всех отделов поджелудочной железы выполняют *тотальную панкреатэктомию*.

Пациентам с РПЖ при хирургическом вмешательстве проводится профилактика инфекционных осложнений антибактериальными лекарственными препаратами.

Консервативное лечение

У пациентов с *погранично резектабельным РПЖ (T3–4N0–1M0)* показано проведение предоперационной ХТ с последующей оценкой результатов. При отсутствии отрицательной динамики показано выполнение операции.

Основным методом индукционной терапии является ХТ. Режимы ХТ аналогичны изложенным для лечения метастатического рака.

У пациентов с *нерезектабельным РПЖ (T3–4N0–1M0)* показано проведение индукционной терапии с последующей повторной оценкой резектабельности.

Основным методом индукционной терапии является ХТ, а режимы аналогичны для лечения метастатического рака.

При выборе режима ХТ учитывают следующие данные: общее состояние пациента, возраст, наличие осложнений опухолевого процесса и серьезных сопутствующих заболеваний.

Наибольшая вероятность достижения резектабельности возможна при применении режимов ХТ FOLFIRINOX или комбинации гемцитабина и пав-паклитаксела (паклитаксел + альбумин).

Длительность индукционной ХТ определяется достижением резектабельности. Оценивают эффект по КТ или МРТ каждые 6-8 нед.

В случае отсутствия прогрессирования при первой оценке эффекта (уменьшение опухоли или стабилизация по критериям RECIST 1.1) продолжают ХТ. При отсутствии положительной динамики опухолевого процесса по данным 2-х последних изображений возможно снижение интенсивности комбинированной ХТ.

В случае эффекта ХТ и достижения резектабельности показано хирургическое лечение в максимально короткие сроки.

В случае сохранения нерезектабельного процесса и отсутствия нарастания эффекта после окончания 16 нед индукционной ХТ показано либо назначение поддерживающей ХТ (например, монокимиотерапии аналогами пиримидина, если до этого пациент получал FOLFIRINOX), либо при удовлетворительной переносимости лечения продолжение ХТ прежней интенсивности.

Суммарная продолжительность ХТ с учетом индукционного и поддерживающего этапов составляет не менее 6 мес.

Применение ХТ более 6 мес. (например, до прогрессирования опухоли) также является оправданной опцией. Решение о продолжении ХТ до прогрессирования принимается с учетом динамики эффекта и переносимости данного лечения.

Роль ЛТ в рамках индукционной терапии РПЖ окончательно не определена, и вопрос ее назначения решается индивидуально. Возможно, добавление ЛТ к консервативному лечению после нескольких месяцев ХТ способно увеличить вероятность достижения резектабельности.

Облучению подвергается первичная опухоль. Целесообразность облучения регионарной клетчатки сомнительна. Применение стереотаксической ЛТ представляется оптимальным. При использовании методик ЛТ с модуляцией интенсивности (IMRT) или ротационным облучением (RapidArc) началу курса лечения должна предшествовать процедура верификации рассчитанного лечебного плана пациента.

Возможные режимы проведения стереотаксической ЛТ:

- РОД 5-9 Гр, СОД 25-45Гр, пятидневный режим лечения,
- РОД 8-15 Гр, СОД 24-45Гр, трехдневный режим лечения.

Выбор режима фракционирования при проведении стереотаксической ЛТ зависит от технического оснащения учреждения. Пятидневный режим предполагает следующую программу: РОД 7,5 Гр, 5 раз в нед, СОД 37,5 Гр. Трехдневный режим проводится по следующей программе: РОД 8-12 Гр, 3 раза в нед, СОД 24-36 Гр.

При невозможности проведения стереотаксической ЛТ целесообразно проведение химиолучевой терапии с РОД 2,4 Гр до СОД 36 Гр или РОД 1,8-2,0 Гр до СОД 45-54 Гр в сочетании с капецитабином в

дозе 1600 мг/м² в сутки внутрь ежедневно в течение всего периода облучения.

Применение гемцитабина в дозе 300 мг/м² в нед в/в капельно в качестве радиосенсибилизатора во время ЛТ является альтернативой, однако существенно более токсичной, и менее эффективной.

После удаления РПЖ I–III стадий (T1-3N0-1M0) больным при отсутствии противопоказаний проводится адъювантная ХТ для достижения ремиссии.

Лечение должно быть начато в течение 3 мес после операции, оптимально – в промежутке между 4 и 8 нед после операции. Если состояние пациента после операции не позволяет начать ХТ в течение 3 мес., более позднее начало адъювантной терапии все же целесообразно, хотя и менее эффективно.

Длительность адъювантной ХТ составляет 6 мес. Перед началом ХТ целесообразно выполнить обследование (оценка грудной и брюшной полостей, а также СА 19-9), чтобы убедиться в отсутствии прогрессирования заболевания. Наиболее предпочтительным режимом адъювантной ХТ является режим mFOLFORINOX, при противопоказаниях к его применению – комбинация GEMCAP, а при невозможности ее применения – монотерапия гемцитабином или фторурацилом/капецитабином (табл. 23).

Таблица 23. Режимы адъювантной химиотерапии при РПЖ

<i>Показания</i>	<i>Режим химиотерапии</i>
Оптимальный объем химиотерапии	mFOLFIRINOX: оксалиплатин 85 мг/м ² в/в 120 мин, иринотекан 150 мг/м ² в/в 90 мин., кальция фолинат 400 мг/м ² в/в 120 мин, фторурацил 2400 мг/м ² в/в инфузия в течение 46 часов, каждые 2 нед, всего 12 циклов
	GEMCAP: гемцитабин 1000 мг/м ² в/в капельно 30 мин. в 1-й, 8-й и 15-й дни + капецитабин 1660 мг/м ² внутрь ежедневно с 1-го по 21-й день каждые 4 нед, всего 6 циклов
Минимальный	1) Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в капельно 30

объем химиотерапии	мин. еженедельно 7 нед, далее 1000 мг/м ² в 1-й, 8-й и 15-й дни каждые 4 нед, всего 6 циклов или 2) Капецитабин 2000-2500 мг/м ² /сут. внутрь с 1-го по 14-й день каждые 3 нед., всего 8 циклов или 3) фторурацил 425 мг/м ² в/в болюс + фолинат кальция 20 мг/м ² в/в болюс с 1-го по 5-й дни каждые 4 нед, всего 6 циклов
--------------------	---

При положительных краях резекции (R1) режимы ХТ остаются теми же, однако польза режима GEMCAP при R1-статусе сомнительна.

Рутинное применение адьювантной ЛТ из-за низкой эффективности не рекомендуется даже при положительных краях резекции (R1) или при подтвержденных метастазах в регионарных лимфоузлах (pN1-2).

Проводят ХТ при неметастатическом РПЖ общей длительностью не менее 6 мес.

В случае применения предоперационной ХТ длительностью 6 мес с последующим хирургическим лечением, после операции адьювантная терапия не показана.

Если длительность предоперационной ХТ была меньше 6 мес, показано применение адьювантной ХТ таким образом, чтобы общая продолжительность ХТ составила 6 мес. В этом случае проводят адьювантный этап ХТ с использованием тех же противоопухолевых препаратов, которые были использованы перед операцией. Однако, учитывая более высокий риск непереносимой токсичности после операции по сравнению с предоперационным этапом, следует адаптировать дозы препаратов из предоперационного режима в соответствии с состоянием пациента после операции. Неудовлетворительная переносимость ХТ может быть основанием для преждевременного прекращения терапии.

У пациентов с метастатическим РПЖ показано применение системной ХТ с целью контроля симптомов заболевания и увеличения продолжительности жизни.

Режимы ХТ 1-й линии при РПЖ представлены в табл. 24.

Таблица 24. Химиотерапия 1-й линии РПЖ

<i>Режим химиотерапии (лечение до прогрессирования/неприемлемой токсичности)</i>	<i>Критерии отбора пациентов FOLFIRINOX</i>
FOLFIRINOX (оксалиплатин 85 мг/м ² в/в 120 мин, иринотекан 180 мг/м ² в/в 90 мин, кальция фолинат 400 мг/м ² в/в 120 мин, фторурацил 400 мг/м ² в/в болюс, фторурацил 2400 мг/м ² в/в инфузия в течение 46 часов, интервал между циклами 14 дней);	<ul style="list-style-type: none"> • Статус ECOG 0-1; • Общий билирубин <1,5 x верхняя граница нормы; • Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний; • Возможность установки центрального венозного доступа; • Возможность проведения двухсусточной инфузии фторурацила с помощью инфузомата / инфузионной помпы; • Возможность госпитализации в профильное учреждение при возникновении жизнеугрожающих осложнений
Паклитаксел+альбумин 125 мг/м ² в/в капельно 30 мин + гемцитабин 1000 мг/м ² в/в капельно 30 мин в 1,8,15 дни 28-дневного цикла	<ul style="list-style-type: none"> • Статус ECOG 0-2; • Общий билирубин <1,5 x верхняя граница нормы; • Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний; • Возможность госпитализации в профильное учреждение при возникновении жизнеугрожающих осложнений

<p>Гемцитабин 1000 мг/м² в/в капельно 1, 8 дни + цисплатин 50-75 мг/м² в/в капельно 1 день 21- дневного курса или Гемцитабин 1000 мг/м² в/в капельно + Оксали- платин 100 мг/м² в/в капельно 120 мин каж- дые 2 нед</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Статус ECOG 0-2; • Общий билирубин <1,5 x верхняя граница нормы; • Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний; • Наличие герминальной или соматической мутации BRCA или наличие 2 или более родственников 1-3 степени родства, страдавших раком яичников, раком молочной железы или раком поджелудочной железы
<p>Гемцитабин 1000 мг/м² в/в капельно 30 мин 1 раз в нед в течение 7 нед с последующим не- дельным перерывом, далее 1,8,15 дни 28- дневного курса</p>	<p>ECOG 2;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Общий билирубин <3 x верхняя граница нормы; • Противопоказания к вышеперечисленным режимам

При применении любого режима ХТ показано продолжение лечения до прогрессирования или до неприемлемой токсичности, которая сохраняется, несмотря на редукции доз препаратов. 1-й курс ХТ следует начать не позднее 30 дней от момента выявления метастатической болезни.

Решение, какой режим предпочесть при метастатическом раке поджелудочной железы, зависит, в первую очередь, от состояния пациента.

В случае удовлетворительного общего состояния ECOG 0-1, нормальных показателях функции печени и почек, отсутствии серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний, рекомендуется применение режимов FOLFIRINOX или гемцитабин + паклитаксел + альбумин.

Отдельным пациентам, имеющим значительное распространение опухолевого процесса и связанные с этим симптомы (общее состояние по шкале ECOG 2 балла), может применяться комбинация гемцитабина и паклитаксел + альбумина, если ожидается, что в случае достижения противоопухолевого эффекта симптомы болезни могут регрессировать.

Пациентам с мутацией в гене BRCA1 или BRCA2, а также пациентам, семейный анамнез которых отягощен наличием двух или более родственников 1-3-й степени родства, страдавших раком молочной железы, яичников или поджелудочной железы, показано применение комбинации FOLFIRINOX или комбинации гемцитабина с производным платины (с цисплатином, карбоплатином или оксалиплатином).

В случае несоответствия вышеперечисленным критериям показана монокимиотерапия гемцитабином. В тяжелом состоянии ХТ не проводится – показана только симптоматическая терапия.

Комбинация гемцитабина и эрлотиниба не показана для применения при РПЖ. Добавление эрлотиниба к гемцитабину имеет минимальное преимущество в продолжительности жизни при существенном увеличении токсичности.

Значительная токсичность режима FOLFIRINOX обосновывает изначальную модификацию данного режима, которая может включать один или несколько нижеперечисленных вариантов:

- первичная профилактика нейтропении гранулоцитарным колониестимулирующим фактором;
- редукция дозы болюсного (до 320 мг/м² или полная отмена) и инфузионного (до 2000 мг/м²) введения фторурацила;
- редукция дозы иринотекана (до 150 мг/м²);
- редукция дозы оксалиплатина (до 65 мг/м²).

Также после 8 курсов FOLFIRINOX возможен переход на поддерживающую терапию аналогами пиримидина до прогрессирования. В этом случае после прогрессирования рассматривают реиндукцию режима FOLFIRINOX как одну из опций терапии 2-й линии.

При прогрессировании после адьювантной ХТ и/или ХТ 1-й линии всем пациентам с РПЖ в удовлетворительном состоянии проводят ХТ 2-й линии с целью увеличения продолжительности жизни.

ХТ 2-й линии возможна пациентам в удовлетворительном состоянии (ECOG 0-1) и отдельным пациентам в состоянии средней тяжести (ECOG 2), связанном с распространением опухолевого процесса, если ХТ позволяет рассчитывать на улучшение общего состояния.

Пациентам в тяжелом общем состоянии показано только симптоматическое лечение. В случае, если прогрессирование развилось более чем через 6 мес после прекращения предыдущей ХТ, целесообразно возобновление той же ХТ. В противном случае начинают ХТ другими препаратами. Режимы ХТ 2-й линии РПЖ представлены в табл. 25.

Таблица 25. Химиотерапия 2-й линии РПЖ

<i>Режим химиотерапии (лечение до прогрессирования/ неприемлемой токсичности)</i>	<i>Критерии отбора пациентов</i>
Паклитаксел+альбумин 100-125 мг/м ² в/в капельно 30 минут + гемцитабин 750-1000 мг/м ² в/в капельно 30 мин в 1,8,15 дни 28-дневного цикла	<ul style="list-style-type: none"> • Ранее не использовался гемцитабин и паклитаксел+альбумин; • Статус ECOG 0-1; • Общий билирубин <1,5 x верхняя граница нормы; • Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний; • Возможность госпитализации в профильное учреждение при возникновении жизнеугрожающих осложнений.
Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в	<ul style="list-style-type: none"> • Ранее не использовался гемци-

<p>капельно 1, 8 дни + цисплатин 25-50 мг/м² в/в капельно 1 день 21-дневного курса или Гемцитабин 1000 мг/м² в/в капельно + оксалиплатин 85-100 мг/м² в/в капельно каждые 2 нед</p>	<p>табин и производное платины;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Статус ECOG 0-2; • Общий билирубин <1,5 x верхняя граница нормы; • Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний; • Наличие герминальной или соматической мутации BRCA или наличие 2 или более родственников 1-3 степени родства, страдавших раком яичников, раком молочной железы или раком поджелудочной железы
<p>Гемцитабин 750-1000 мг/м² в/в капельно 30 минут 1 раз в нед в течение 7 нед с последующим недельным перерывом, далее 1,8,15 дни 28-дневного курса</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ранее не использовался гемцитабин; • ECOG 1-2 • Общий билирубин <3 x верхняя граница нормы
<p>mFOLFIRINOX (оксалиплатин 60-85 мг/м² в/в 120 мин, иринотекан 120-180 мг/м² в/в 90 мин, кальция фолинат 400 мг/м² в/в 120 мин, фторурацил 2000-2400 мг/м² в/в инфузия в течение 46 часов, интервал между циклами 14 дней);</p>	<p>Ранее использовался гемцитабин;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Статус ECOG 0-1; • Общий билирубин <1,5 x верхняя граница нормы; • Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний; • Возможность установки центрального венозного доступа; • Возможность проведения двухсуточной инфузии фторурацила с помощью инфузомата/ инфузионной помпы; • Возможность госпитализации в

	профильное учреждение при возникновении жизнеугрожающих осложнений
<p>FOLFOX (оксалиплатин 85 мг/м² в/в 120 мин, кальция фолинат 400 мг/м² в/в 120 мин, фторурацил 400 мг/м² в/в болюс, фторурацил 2400 мг/м² в/в инфузия в течение 46 часов, интервал между циклами 14 дней); XELOX (оксалиплатин 130 мг/м² в/в 120 мин в день 1, капецитабин 2000 мг/м² в сутки внутрь 1-14 дни 21-дневного цикла);</p> <p>FOLFIRI.3 (иринотекан 70-90 мг/м² в/в 60 мин в день 1, кальция фолинат 400 мг/м² в/в 120 мин в день 1, фторурацил 2000 мг/м² в/в инфузия в течение 46 часов, иринотекан 70-90 мг/м² в/в 60 мин в день 3 после окончания инфузии фторурацила, интервал между циклами 14 дней);</p> <p>SAPIRI (иринотекан 200 мг/м² в/в 90 мин в день 1, капецитабин 1600-2000 мг/м² внутрь 1-14 дни 21-дневного цикла).</p>	<p>Ранее использовался гемцитабин;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Статус ECOG 0-1; • Общий билирубин <1,5 x верхняя граница нормы; • Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний.

<p>OFF (оксалиплатин 85 мг/м² в/в 120 мин. в 8, 22 дни, кальция фолинат 200 мг/м² в/в 30 мин в 1,8,15,22 дни, фторурацил 2000 мг/м² в/в инфузия в течение 24 часов в 1,8,15,22 дни 43-дневного цикла</p>	
<p>Пембролизумаб 200 мг в/в 30 мин. 1 раз в 3 нед</p>	<p>Ранее использовался гемцитабин;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Состояние по шкале ECOG 0-2; • Высокий уровень микросателлитной нестабильности в опухоли (MSI-H) или дефицит системы репарации неспаренных оснований (dMMR).
<p>Капецитабин 2000-2500 мг/м² в сутки внутрь 1-14 дни 21-дневного цикла; фторурацил 375-425 мг/м² в/в болюс + кальция фолинат 20 мг/м² в/в болюс 1-5 дни 28-дневного цикла</p>	<p>Ранее использовался гемцитабин;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Статус ECOG 2; • Общий билирубин <3 x верхняя граница нормы.

В случае кахексии показано назначение мегестрола в дозе 320-480 мг внутрь 1 раз в сутки с продолжительностью, определяемой индивидуально. Данных, поддерживающих применение ХТ 3-й линии, не существует и решение о применении ХТ в этом случае принимается индивидуально.

Симптоматическая терапия

Выполнение билиодигестивной операции больным с механической желтухой показано в качестве 1-го этапа для подготовки к ради-

кальной операции при наличии осложнений холестаза, например, при активном холангите, уровне общего билирубина более 250 мкмоль/л, а также при невозможности срочного (5-7 дней) выполнения хирургического лечения.

Больные с механической желтухой нуждаются в выполнении билиодигестивных вмешательств, если планируется начало лечения с консервативного этапа. Гипербилирубинемия существенно не повышает риск серьезных послеоперационных осложнений, а желчезагрузочные операции значительно и часто необоснованно отдалают радикальное хирургическое лечение.

На практике с этой целью показано выполнение миниинвазивного желчеотведения (антеградным (чрескожные чреспеченочные вмешательства) или ретроградным (эндоскопические вмешательства) доступом.

Открытые билиодигестивные вмешательства показаны только в случае неэффективности либо невозможности проведения миниинвазивного желчеотведения. Применяют виды обходных анастомозов, которые затем используются в ходе реконструкции при радикальной операции на втором этапе (формирование гепатикоэнтероанастомоза; использование «длинной» петли кишки; проведение петли тощей кишки впередиободочно и т.д.).

Если планируется только консервативная терапия, для желчеотведения больным с механической желтухой выполняются билиодигестивные вмешательства.

Показано выполнение миниинвазивного желчеотведения (антеградным (чрескожные чреспеченочные вмешательства) или ретроградным (эндоскопические вмешательства) доступом.

Выполнение открытых билиодигестивных вмешательств показано только в случае неэффективности либо невозможности проведения миниинвазивного желчеотведения.

Больным с высокой тонкокишечной непроходимостью, вызванной сдавлением и/или инфильтрацией опухолью пилорического отдела желудка выполняются операции или в виде стентирования или

формирования обходных анастомозов, если планируется начало лечения с консервативного этапа.

При выраженном болевом синдроме и невозможности выполнения радикальной операции показано назначение адекватных обезболивающих препаратов, выполнение блокады чревного сплетения или паллиативной ЛТ с противоболевой целью.

Блокада чревного сплетения выполняется чрескожно или эндоскопически.

В качестве альтернативы с обезболивающей целью может быть применена ЛТ: как стереотаксический курс (РОД 5-6 Гр, 5 раз в нед, СОД 25-30 Гр, в зависимости от объема облучения окружающих органов, с учетом их толерантности), так и конформная ЛТ (РОД 3-4 Гр, 5 раз в нед, СОД 30-28 Гр соответственно). Целесообразно использование методик ЛТ с модуляцией интенсивности (IMRT) или ротационном облучении (RapidArc).

Больной также должен получать те анальгетические препараты, которые обеспечивают стойкое купирование болевого синдрома.

С симптоматической целью при лечении асцита применяются лапароцентез и диуретики.

Глава 7.

ЗАБРЮШИННЫЕ НЕОРГАНЫЕ САРКОМЫ

Забрюшинные неорганные саркомы (ЗНС) – редкие виды злокачественных опухолей, развивающиеся из разных типов соединительной ткани и располагающиеся забрюшинно.

Наиболее частыми формами являются липосаркомы (ЛС), лейомиосаркомы (ЛМС), шванномы.

Этиология и патогенез

На сегодняшний день не существует установленных этиологических факторов развития забрюшинных сарком.

ЛС представляют собой злокачественные мезенхимальные опухоли из опухолевых липоцитов/липобластов разной степени дифференцировки. Гистогенетическим источником их развития чаще всего является жировая ткань паранефральной клетчатки, брыжейки ободочной или тонкой кишки.

ЛМС являются вторыми по частоте, после липосарком, группой забрюшинных опухолей. ЛМС трактуются, как злокачественные мезенхимальные опухоли из гладкомышечных клеток. ЛМС имеют два гистогенетических источника развития забрюшинной локализации – это миоциты брыжейки тонкой кишки и мышечные клетки стенки нижней полой вены и ее висцеральных ветвей. В соответствии с этим выделяют забрюшинные неорганные ЛМС и ЛМС нижней полой вены и почечных вен.

Злокачественные опухоли из клеток оболочек периферических нервов (злокачественные шванномы) – третья по частоте встречаемости группа ЗНС. Представляют собой опухоли нейроэктодермального происхождения, формирующиеся из шванновских клеток и периневральных фибробластов (нейрофибросаркомы).

Другие гистологические формы встречаются значительно реже.

Эпидемиология

В России отсутствуют эпидемиологические данные о заболеваемости забрюшинными неорганными саркомами.

Особенности кодирования по Международной статистической классификации болезней (МКБ-10)

Особенностью кодирования ЗНС является тот факт, что данные опухоли относятся к мягкотканым саркомам. Многие гистологические формы мягкотканых сарком крайне редко диагностируются забрюшинно у взрослых пациентов. По Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10) ЗНС имеют код: С48.0.

Классификация

Международная гистологическая классификация

Международная гистологическая классификация ЗНС проводится согласно международной гистологической классификации мягкотканых сарком (4-й пересмотр экспертов ВОЗ, 2013):

8680/3 Параганглиома, злокачественная

8693/3 Вненадпочечниковая параганглиома, злокачественная

Нехромаффинная параганглиома, злокачественная

8710/3 Гломангиосаркома

Гломусная саркома

8711/3 Гломусная опухоль, злокачественная

8800/3 Саркома, БДУ

Мезенхимальная опухоль, злокачественная

Саркома мягких тканей

Опухоль мягких тканей, злокачественная

8801/3 Веретеночлеточная саркома

8802/3 Гигантоклеточная саркома (*за исключением костей М-9250/3*)

Полиморфноклеточная саркома

8803/3 Мелкоклеточная саркома

Круглоклеточная саркома

8804/3 Эпителиоидная саркома
Эпителиоидноклеточная саркома
8805/3 Недифференцированная саркома
8806/3 Десмопластическая мелко-кругло-клеточная опухоль
8810/3 Фибросаркома, БДУ
8811/3 Фибромиксосаркома
8813/3 Фасциальная фибросаркома
8814/3 Инфантильная фибросаркома
Врожденная фибросаркома
8815/3 Солитарная фиброзная опухоль, злокачественная
8830/3 Злокачественная фиброзная гистиоцитома
8832/3 Дерматофибросаркома, БДУ (С44.)
Дерматофибросаркома взбухающая, БДУ (С44.)
8833/3 Пигментная дерматофибросаркома взбухающая (С44.)
Опухоль Беднара (С44.)
8840/3 Миксосаркома
8850/3 Липосаркома, БДУ
Фибролипосаркома
8851/3 Липосаркома, высокодифференцированная
Липомоподобная липосаркома
Липосаркома, дифференцированная.
Воспалительная липосаркома.
Склерозирующая липосаркома
8852/3 Миксоидная липосаркома
Миксолипосаркома
8853/3 Круглоклеточная липосаркома
8854/3 Плеоморфная липосаркома
8855/3 Смешанная липосаркома
8857/3 Фибробластическая липосаркома
8858/3 Недифференцированная липосаркома
8890/3 Лейомиосаркома, БДУ
8891/3 Эпителиоидная лейомиосаркома
8894/3 Ангиомиосаркома
8895/3 Миосаркома

8896/3 Миксоидная лейомиосаркома
8900/3 Рабдомиосаркома, БДУ
Рабдосаркома
8901/3 Плеоморфная рабдомиосаркома, взрослый тип
Плеоморфная рабдомиосаркома, БДУ
8902/3 Рабдомиосаркома смешанного типа
Смешанная эмбриональная рабдомиосаркома и альвеолярная рабдомиосаркома
8910/3 Эмбриональная рабдомиосаркома, БДУ
Эмбриональная рабдомиосаркома, плеоморфная
Саркома ботриоидная
Гроздевидная саркома
8912/3 Веретеночеточная рабдомиосаркома
8920/3 Альвеолярная рабдомиосаркома
8921/3 Рабдомиосаркома с дифференцировкой ганглиев
Эктомезенхимомы
8930/3 Эндометриальная стромальная саркома, БДУ (C54.1)
Эндометриальная саркома, БДУ (C54.1)
Эндометриальная стромальная саркома высокой степени злокачественности (C54.1)
8931/3 Эндометриальная стромальная саркома низкой степени злокачественности (C54.1)
Эндолимфатический стромальный миоз (C54.1)
Эндометриальный строматоз (C54.1)
Стромальный эндометриоз (C54.1)
Стромальный миоз, БДУ (C54.1)
8935/3 Стромальная саркома, БДУ
8936/3 Гастроинтестинальная стромальная саркома
Гастроинтестинальная стромальная опухоль, злокачественная ГИСО (GIST, GastroIntestinal Stromal Tumor), злокачественная
8940/3 Смешанная опухоль, злокачественная, БДУ
8963/3 Злокачественная рабдоидная опухоль
Рабдоидная саркома
Рабдоидная опухоль, БДУ

- 8964/3 Светлоклеточная саркома почки (С64.9)
- 8982/3 Злокачественная миоэпителиома
Миоэпителиальный рак
- 8990/3 Мезенхимома, злокачественная
Смешанная мезенхимальная саркома
- 8991/3 Эмбриональная саркома
- 9020/3 Листовидная (филлоидная) опухоль, злокачественная
(С50.)
Цистосаркома листовидная (филлоидная), злокачественная
(С50.)
- 9040/3 Синовиальная саркома, БДУ
Синовиома, БДУ
Синовиома, злокачественная
- 9041/3 Синовиальная саркома, веретенклеточная
Синовиальная саркома, монофазная фиброзная
- 9042/3 Синовиальная саркома, эпителиоидноклеточная
- 9043/3 Синовиальная саркома, бифазная
- 9044/3 Светлоклеточная саркома, БДУ (за исключением почки
М8964/3)
Светлоклеточная саркома сухожилий и апоневрозов (С49.)
Меланома, злокачественная, мягких тканей (С49.)
- 9120/3 Гемангиосаркома
Ангиосаркома
- 9124/3 Саркома из клеток Купфера (С22.0)
- 9130/3 Гемангиоэндотелиома, злокачественная
Гемангиоэндотелиальная саркома
- 9133/3 Эпителиоидная гемангиоэндотелиома, злокачественная
Внутрисосудистая бронхиально-альвеолярная опухоль (С34.)
[уст.]
- 9140/3 Саркома Капоши
Множественная геморрагическая саркома
- 9150/3 Гемангиоперицитомы, злокачественная
- 9180/3 Остеосаркома, БДУ (С40., С41.)
Остеогенная саркома, БДУ (С40., С41.)

Остеобластическая саркома (С40., С41.)
Остеохондросаркома (С40., С41.)
9220/3 Хондросаркома, БДУ (С40., С41.)
Фиброхондросаркома (С40., С41.)
9231/3 Миксоидная хондросаркома
9240/3 Мезенхимальная хондросаркома
9251/3 Злокачественная гигантоклеточная опухоль мягких тканей
9252/3 Злокачественная теносиновиальная гигантоклеточная опухоль (С49.)
Гигантоклеточная опухоль сухожильного влагалища, злокачественная (С49.)
9364/3 Периферическая нейроэктодермальная опухоль
Нейроэктодермальная опухоль, БДУ
Периферическая примитивная нейроэктодермальная опухоль, БДУ
ППНЭО (PPNET, Peripheral Primitive NeuroEctodermal Tumor)
9365/3 Опухоль Аскина
9473/3 Примитивная нейроэктодермальная опухоль, БДУ
ПНЭО (PNET, Primitive NeuroEctodermal Tumor), БДУ
Примитивная нейроэктодермальная опухоль центральной нервной системы, БДУ (С71.)
ЦНС-ПНЭО (CPNET, Central Primitive NeuroEctodermal Tumor) (С71.)
Супратенториальная ПНЭО (PNET, Primitive NeuroEctodermal Tumor) (С71.)
9540/3 Злокачественная опухоль оболочек периферических нервов
ВОВ
ЗООПН (MPNST, Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor), БДУ
Нейрофибросаркома [уст.]
Нейрогенная саркома [уст.]
Нейросаркома [уст.]
Эпителиоидная ЗООПН (MPNST)
Меланотическая ЗООПН (MPNST)

Меланотическая псаммоматозная ЗООПН (MPNST)

ЗООПН (MPNST) с железистой дифференцировкой

ЗООПН (MPNST) с мезенхимальной дифференцировкой

9561/3 Злокачественная опухоль оболочек периферических нервов с рабдомиобластической дифференцировкой

Злокачественная шваннома с рабдомиобластической дифференцировкой

ЗООПН (MPNST, Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor) с рабдомиобластической дифференцировкой

Опухоль Тритона, злокачественная

9571/3 Периневриома, злокачественная

Периневральная ЗООПН (MPNST, Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor)

9580/3 Зернистоклеточная опухоль, злокачественная

Зернистоклеточная злокачественная миобластома,

9581/3 Альвеолярная саркома мягких тканей.

Гистологическая степень злокачественности опухоли (Grade) – параметр, который определяется при рутинном гистологическом исследовании препарата, согласно принятой системе French Federation of Cancer Centers (FNCLCC). Система включает количественную оценку (в баллах) следующих параметров: степень дифференцировки клеток опухоли; количество митозов в ядрах клеток опухоли; площадь некроза опухоли. Гистологическая степень злокачественности (G) не зависит от гистологического типа саркомы, а определяется индивидуальными особенностями ее морфологии.

Система разделяет опухоли на высокодифференцированные (Grade 1) и низкодифференцированные (Grade 2 и 3). Определение гистологической степени злокачественности саркомы возможно только после установления ее гистологического типа (нозологической формы). В случае опухолей с пограничным (неопределенным) потенциалом злокачественности (интраабдоминальный десмоидный фиброматоз, солитарная фиброзная опухоль/гемангиоперицитомы, некоторые гастроинтестинальные стромальные опухоли, воспали-

тельная миофибробластическая опухоль), гистологическая степень злокачественности не указывается.

Нет единого мнения о способах определения лечебного патоморфоза сарком забрюшинного пространства. В национальных центрах степень лечебного патоморфоза сарком определяют с помощью четырехуровневой системы Лавниковой, которая основана на учете площади, которую занимают пригодные к идентификации («живые») опухолевые клетки. К материалу биопсий ЗНС не предъявляется особых требований по сравнению со стандартными операционными процедурами подготовки тканей для гистологического исследования.

Обязательное морфологическое исследование после плановой операции позволяет не только установить гистологический тип опухоли, но определить лечебный патоморфоз в случаях, когда проводилась неоадьювантная ХТ, что необходимо для определения дальнейшей тактики лечения и прогноза. Определить края резекции забрюшинной неорганный саркомы, особенно больших размеров, очень трудно. Такая попытка возможна при совместном исследовании препарата оперирующим хирургом и морфологом.

В случае сомнения выполнения радикальности операции хирургу следует указать данный факт в протоколе вмешательства, а также отметить края резекции в ложе удаленной опухоли с последующим обсуждением тактики ведения больного на междисциплинарном консилиуме.

Стадирование

В настоящее время стадирование ЗНС осуществляется по системе стадирования сарком мягких тканей TNM (7-е изд., 2011).

В основу стадирования включены размер опухоли, степень злокачественности и наличие (отсутствие) отдаленных метастазов.

Размер опухоли:

T1 – опухоли ≤ 5 см;

T2 – опухоли > 5 см.

Глубина расположения:

a – опухоль расположена над поверхностной фасцией;

b – опухоль расположена под поверхностной фасцией.

Степень злокачественности (G)

G1 – низкая степень злокачественности

G2, G3 – высокая степень злокачественности

Таблица 26. Стадирование сарком мягких тканей по системе TNM (7-е изд., 2011).

<i>Стадия</i>	<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>Степень злокачественности</i>	<i>Размер и локализация опухоли</i>
IA	T1a	N0	M0	Низкая	≤ 5см, поверхностная
	T1b	N0	M0	Низкая	≤ 5см, глубокая
IB	T2a	N0	M0	Низкая	> 5см, поверхностная
	T2b	N0	M0	Низкая	> 5см, глубокая
IIA	T1a	N0	M0	Высокая	≤ 5см, поверхностная
	T1b	N0	M0	Высокая	≤ 5см, глубокая
IIБ	T2a	N0	M0	Высокая	> 5см, поверхностная
III	T2b	N0	M0	Высокая	> 5см, глубокая
	Любая T	N1	M0	Любая	Любая
IV	Любая T	Любая N	M1	Любая	Любая

Стадирование забрюшинных неорганных сарком по системе TNM (8-е изд., 2016), где индекс T означает:

T1 опухоль ≤ 5 см

T2 опухоль > 5 см ≤ 10 см

T3 опухоль > 10 см ≤ 15 см

T4 опухоль > 15 см.

Таблица 27. Стадирование сарком мягких тканей по системе TNM (8-е изд., 2016).

<i>Стадия</i>	<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>Степень злокачественности</i>
IA	T1	N0	M0	Низкая, GX
IB	T2, T3, T4	N0	M0	Низкая, GX
II	T1	N0	M0	Высокая
IIA	T2	N0	M0	Высокая
IIB	T3, T4	N0	M0	Высокая
IIIB	Любая T	N1	M0	Любая
IV	Любая T	Любая N	M1	Любая

Клиника

ЗНС представляют собой гетерогенную группу заболеваний. Одной из особенностей ЗНС является их медленный экспансивный рост с минимальными клиническими проявлениями. Отсутствие болевого синдрома «позволяет» опухолям достичь больших (более 20-30 см в диаметре) размеров. В зависимости от типа и темпа роста, гистологической структуры такие опухоли могут либо прорасти соседние органы, либо, наоборот, смещать их в сторону, что позволяет в ряде случаев выполнять органосохранные операции.

Липосаркомы чаще развиваются без болевого синдрома, их труднее диагностировать с помощью ультразвукового исследования.

Лейомиосаркомы могут возникать из мелких, либо крупных вен (нижней полой вены), обладают большим потенциалом злокачественности и склонностью к гематогенному метастазированию.

Шванномы чаще всего локализуются паравертебрально, либо вдоль крупных нервных стволов, их рост (в случае вовлечения нервов) может сопровождаться болевым синдромом.

При тазовой локализации необходимо провести диагностический поиск с целью исключения органной принадлежности опухоли (образования матки, яичников, прямой кишки, предстательной железы, мочевого пузыря).

Таким образом, получение максимальной информации до операции не только о формальных размерах опухоли, но и о биологической природе, является приоритетом в диагностике и лечении ЗНС.

ДИАГНОСТИКА

Критерии установления диагноза:

- 1) данные анамнеза;
- 2) данные физикального обследования
- 3) данные лучевых методов обследования (КТ, МРТ) данные прижизненного патологоанатомического исследования биопсийного/операционного материала и/или иммуногистохимического исследования.

Жалобы и анамнез

Проводят сбор жалоб и анамнеза у пациента с целью выявления симптомов заболевания.

Физикальное обследование

При первом обращении пациента с симптомами заболевания проводится тщательный осмотр пациента.

В большинстве случаев ЗНС на ранних стадиях не имеют специфических симптомов и достигают больших размеров, что позволяет в некоторых случаях пальпировать образование.

При обследовании, особенно при подозрении на тазовую локализацию, выполняют вагинальное и ректальное исследование.

Лабораторная диагностика

Проводится стандартное обследование, включающее в себя общий анализ мочи, общий анализ крови, биохимический анализ крови (с определением содержания белка, билирубина, мочевины, креатинина, АСТ, АЛТ, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), щелочная фосфатаза (ЩФ), Na⁺, K⁺, Ca⁺, Cl⁻), а также расширенную коагулограмму, альфа-фетопротеин (АФП) и хорионический гонадотропин (ХГ).

Не существуют патогномичных лабораторных анализов ЗНС.

Значительное повышение ЛДГ позволяет заподозрить лимфопролиферативное заболевание (в случае подозрения на увеличенные забрюшинные лимфоузлы), а повышение уровней АФП и ХГ – герминогенные опухоли с поражением забрюшинных лимфоузлов, особенно у пациентов молодого возраста. Повышение уровней катехоламинов крови или мочи может свидетельствовать об опухолях из хромафинной ткани (вненадпочечниковая феохромоцитома).

Инструментальная диагностика

Проводится *КТ органов брюшной полости и малого таза* с в/в контрастированием, которая является оптимальным исследованием при подозрении на ЗНС.

Выполняется *УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, малого таза*, в случае отсутствия возможности проведения КТ органов брюшной полости, а также в качестве первичной диагностики.

Показана *реносцинтиграфия*, особенно в тех случаях, когда планируется нефрэктомия на стороне поражения, с целью оценки функции контралатеральной почки.

Следует заранее обсудить с профильными специалистами возможность проведения сеансов экстракорпоральной детоксикации (либо в учреждении, где проводится оперативное вмешательство, либо по месту жительства пациента).

Проводится *МРТ органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства* в сложных случаях: при подозрении вовлечения в опухолевый процесс паренхиматозных органов, мягких тканей, проникновения опухоли в спинномозговой канал.

МРТ позволяет оценить мягкотканый компонент опухоли, поражение мышц, вовлечение сосудов и нервов в опухолевый процесс, распространенность опухолевого процесса.

Проводится *КТ органов грудной клетки* с целью исключения метастазов в легких, особенно в случаях сарком с высокой степенью злокачественности.

Липосаркомы крайне редко метастазируют в легкие (исключение составляют миксоидные липосаркомы).

В то же время у лейомиосарком высокий потенциал гематогенного метастазирования, что учитывают при исключении отдаленных метастазов.

Рентгенография органов грудной клетки может заменить КТ в случае ранних стадий заболеваний ЗНС.

На первом этапе диагностики и лечения пациента с подозрением на ЗНС показано выполнение *пункционной чрезкожной биопсии опухоли*, на основании морфологического заключения определяется дальнейшая тактика лечения.

Биопсия показана в случае, когда планируется предоперационная ХТ либо ЛТ, в тех случаях, когда предоперационная терапия может изменить объем операции (сохранение сосудов, паренхиматозных органов в случае уменьшения размеров опухоли), в случае метастатического процесса.

Биопсия может выполняться под УЗИ/КТ контролем. В случае сложной локализации применяют видеозендоскопические технологии, либо прибегнуть к открытой биопсии.

Забрюшинные липосаркомы в большинстве случаев имеют характерные рентгенологические признаки, что учитывают в диагностическом поиске.

Другие диагностические исследования

Выполняют *ангиографию* с целью исключения поражения крупных сосудов: опухоли нижней полой вены, опухоли брюшного отдела аорты и ее ветвей, внутрисосудистый опухолевый или кровяной тромб.

Проводится *патологоанатомическое исследование* удаленного препарата с указанием степени злокачественности, степени патоморфоза в случае, если проводилась предоперационная ЛТ или ХТ, с целью определения дальнейшей тактики лечения.

Проводят дифференциальную диагностику с органными опухолями забрюшинной и тазовой локализации: опухоли почки, надпо-

чечников, поджелудочной железы, неэпителиальные опухоли желудка, прямой кишки, опухоли матки, яичников.

Во время обследования необходимо исключить лимфопролиферативное поражение забрюшинных лимфоузлов, либо метастазирование герминогенных опухолей в забрюшинных лимфоузлах у пациентов молодого возраста, а также метастазирование иных эпителиальных опухолей в забрюшинных лимфоузлах.

ЛЕЧЕНИЕ

Рассматривают хирургическое вмешательство как основной метод радикального лечения пациентов забрюшинными неорганными саркомами.

Хирургическое лечение ЗНС

Особенностью клинического течения пациентов с ЗНС является частое местное рецидивирование и редкое отдаленное метастазирование.

Целью хирургического лечения является полное («en-block») удаление опухоли с резекцией (удалением) органов, явно вовлеченных в опухолевый процесс.

Необходимо стремиться к удалению опухоли в капсуле.

Во время операции наиболее часто удаляются ободочная кишка и почка. Так как лучевые методы диагностики не всегда позволяют достоверно оценить степень вовлеченности прилежащих органов в опухолевый процесс, необходимо тщательно взвешивать потенциальный риск и пользу от комбинированных операций.

Резекция смежных органов «заранее» («upfront») теоретически повышает радикализм, однако усложняет оперативное вмешательство и ведет к большему количеству осложнений.

Особенно важно оценить целесообразность резекции крупных сосудов и нервов, головки поджелудочной железы, почки и мочеточников, прямой кишки.

Признаком нерезектабельности ЗНС является, как правило, муфтообразное вовлечение брыжеечных сосудов (артерии и/или вены). В то же время тесное прилежание к сосуду не всегда свидетельствует об инвазии опухоли.

Удаление тазовых опухолей является сложным разделом и требует участия хирургов смежных специальностей.

Хирургическое лечение рецидива ЗНС является сложной проблемой онкохирургии. Спаечный процесс затрудняет оценку истинной распространенности процесса. Локорегиональный рецидив следует оперировать по принципам удаления первичной опухоли. Мультифокальный рецидив (особенно с распространением в другие анатомические зоны) свидетельствует, как правило, о быстром прогрессировании процесса, при котором мультивисцеральные резекции не повышают радикализм операции.

Больным с лейомиосаркомой нижней полой вены (НПВ) проводят операцию в объеме удаления опухоли в пределах здоровых тканей и обеспечения адекватного кровотока по НПВ и ее висцеральным притокам (почечным и печеночным венам). При необходимости применяют элементы сосудистой пластики, включая протезирование сосуда.

Химиотерапия в лечении ЗНС

Резектабельные ЗНС

Отдельных исследований, касающихся оценки результатов и роли ХТ у пациентов с резектабельными и местно-распространенными ЗНС нет. Представлены данные работ оценивающих эффективность режимов лечения при саркомах мягких тканей (СМТ) и их подгрупповых анализов.

Выбор тактики лечения у больных с ЗНС обсуждают в ходе мультидисциплинарного консилиума с участием врача-хирурга, врача-радиотерапевта и врача-онколога.

Комбинированное лечение резектабельных ЗНС

После решения консилиума при резектабельных ЗНС высокой степени злокачественности, потенциально чувствительных к ХТ

(миксоидная липосаркома, плеоморфная липосаркома, синовиальная саркома), проводят неоадьювантную ХТ.

Показано проведение адьювантной ХТ после решения консилиума при проведении хирургического лечения в объеме R0-R1 при ЗНС высокой степени злокачественности потенциально чувствительных к ХТ (миксоидная липосаркома, плеоморфная липосаркома, синовиальная саркома).

Адьювантную ХТ начинают в течение 4-6 нед при отсутствии тяжелых осложнений и после нормализации клинико-лабораторных показателей. Продолжительность адьювантной ХТ составляет 6 курсов.

Для неоадьювантной и адьювантной ХТ применяются комбинации доксорубицин + ифосфамид в разных дозоинтервальных вариантах, монотерапия доксорубицином является менее предпочтительной.

Лекарственная терапия нерезектабельных и диссеминированных ЗНС

Показано проведение системной ХТ при нерезектабельных и диссеминированных ЗНС, потенциально чувствительных к лекарственному лечению.

Алгоритм выбора режима лекарственной терапии у пациентов с местнораспространенным неоперабельным и диссеминированными ЗНС

Лекарственная терапия 1-й линии

Забрюшинные саркомы – гетерогенная группа новообразований, характеризующаяся как специфическими молекулярно-генетическими особенностями, так и различной чувствительностью к химиотерапии. Единичные работы оценивают результаты химиотерапии у пациентов с ЗНС. Представленные данные экстраполированы из исследований изучающих эффективность химиотерапии при саркомах мягких тканей.

Принципы системной терапии 1-й линии.

В 1-й линии лечения пациентов с ЗНС G2-G3 показано назначение режимов на основе доксорубицина.

При выборе режима ХТ необходимо учитывать общее состояние пациента, токсический профиль режима, количество и тяжесть сопутствующих заболеваний.

У пациентов с ECOG 0-1 балл и при чувствительных к химиотерапии подтипах ЗНС рекомендуется назначение доксорубина в комбинации с ифосфамидом (схемы АI или HD АI) (табл. 28).

Таблица 28. Рекомендуемые режимы химиотерапии при лечении пациентов с саркомами мягких тканей

<i>Комбинированное лечение</i>				
<i>Режим</i>	<i>Препараты</i>		<i>Дни</i>	<i>Длительность цикла</i>
GemTах	Гемцитабин	900 мг/м ² в/в кап 90 мин (675 мг/м ² если проводилась ЛТ на кости таза)	1,8	21 день
	Доцетаксел	100 мг/м ² в/в кап 60 мин (75 мг/м ² если проводилась ЛТ на кости таза), после введения гемцитабина	8	
	Филграс-тим <i>Пэг-фил-грас-тим</i>	5 мкг/кг п/к 1 раз в день в соответствии с инструкцией	9-15 в 9 день	
ADIC	Доксорубин	60 мг/м ² суммарно в/в непрерывная инфузия 72 часа	1-4 дни	21 день
	Дакарбазин	Суммарно 750 мг/м ² в/в непрерывная инфузия 72 часа, раствор	1-4 дни	

		дакарбазина совместим с раствором доксорубицина		
Гемцитабин + дакарбазин	Гемцитабин	1800 мг/м ² (фиксированная скорость инфузии 10 мг/м ² /в мин)	1 день	14 дней
	Дакарбазин	500 мг/м ² в/в капельно	1 день	
AI	Доксорубицин	60-75 мг/м ² суммарно в/в непрерывная инфузия 72 час	1-3 день	21 день
	Ифосфамид	6-10 г/м ² суммарно в/в кап (по 1,5-2,5 г/м ² в течение 120 мин ежедневно)	1,2,3,4 дни	
	Месна	7500-1000 мг/м ² /сут Разовая доза составляет 20% от разовой дозы ифосфамида. Первое введение проводят одновременно с первым введением ифосфамида, вторую и третью инъекции — через 4 и 8 ч после введения ифосфамида	1,2,3,4 дни	
	<i>Пэгфилграстим</i> или Филграстим	в соответствии с инструкцией 5 мкг/кг п/к 1 раз в день	в 5-й день 5-15 дни	
HD AI	Доксорубицин	75 мг/м ² в/в кап или 25 мг/м ² /день в/в 5-20 мин	1 день или 1-3 дни	21 день

	Ифосфамид	10 г/м ² суммарно в/в кап (по 2,5 г/м ² в день)	1-4 дни	
	Месна	2,5 г/м ² /сут (СД=10 г/м ²) Разовая доза составляет 100-120% от разовой дозы ифосфамида. Первое введение проводят одновременно с первым введением ифосфамида, вторую и третью инъекции — через 4 и 8 ч после введения ифосфамида	1-4 дни	
	Пэгфилграс-тим или Филграс-тим	в соответствии с инструкцией 5 мкг/кг п/к 1 раз в день	5-й день 5-16 дни	
<i>Монотерапия</i>				
<i>Режим</i>	<i>Препараты</i>		<i>Дни</i>	<i>Длительность цикла</i>
Доксорубицин	Доксорубицин	60 мг/м ² , в/в 5-20 мин	1	21 день
		75 мг/м ² , в/в 5-20 мин	1	21 день
		25 мг/м ² в/в/сут 5-20 мин, или в виде непрерывной инфузии	1,2,3	21 день
Ифосфамид	Ифосфамид	9000 мг/м ² , (3000 мг/м ² в сут - 4 часовая инфузия)	1-3	21 день
	Месна	600 мг/м ² /сут перед вве-	1-3	

		дением ифосфамида, затем 1500 мг/м ² /сут параллельно с инфузией ифосфамида 4 часа и 1200 мг/м ² /сут через 4 и 8 ч после завершения введения ифосфамида		
HD I	Ифосфамид	14 г/м ² суммарно в/в непрерывная инфузия	1-7	21 день
	Месна	14-16,8 г/м ² в/в непрерывная инфузия При непрерывной инфузии месну следует вводить в дозе 20% от дозы цитостатика в начале инфузии, затем - в дозе 100% от дозы цитостатика в период инфузии и по окончании введения цитостатика введение месны продолжают еще 6-12 ч в той же дозе.	1-7	
	<i>Пэгфил-грастим</i> или Филграс-тим	в соответствии с инструкцией 5 мкг/кг п/к 1 раз в день	8-18	
Трабектедин	Трабектедин	1,5 мг/кг в/в кап 24 часа	1	21 день
Дакарбазин	Дакарбазин	1200 мг/м ² в/в кап 20 мин	1	21 день

Эрибулин	Эрибулин	1,4 мг/м ² в/в 2-5 мин.	1,8	21 день
Пазопаниб	Пазопаниб	800 мг 1 раз в день, per os	Ежедневно	Ежедневно
Палбоциклиб	Палбоциклиб	200 мг, per os	1-14	21
Паклитаксел	Паклитаксел	80 мг/м ² в/в кап, 60 мин	1,8,15 дни	28 дней
Гемцитабин	Гемцитабин	1000мг/м ² в/в кап, 30 мин	1,8,15 дни	28 дней
Эверолимус	Эверолимус	10 мг	1 р/день	Ежедневно
Сунитиниб	Сунитиниб	37,5 мг	1 р/день	Ежедневно
Сорафениб	Сорафениб	400 мг	2 р/день	Ежедневно

Режим HD AI показан больным в общем удовлетворительном состоянии (ECOG 0 балл), без клинически значимых сопутствующих заболеваний, без нарушения функции внутренних органов; обязательным условием является возможность еженедельного мониторинга побочных эффектов и своевременное назначение сопроводительной терапии.

В исследование 3 фазы по сравнению доксорубина в дозе 75 мг/м² и комбинации доксорубина 75 мг/м² с ифосфамидом 10 гр/м² было включено 228 пациентов с местно-распространенными и диссеминированными СМТ. Медиана ВВП была выше в группе комбинации (7,4 мес. и 4,6 мес), непосредственная эффективность также в пользу комбинации (60% и 31%), общая выживаемость, хоть и не достигла статистически значимого преимущества, была выше в группе HD AI (14,3 мес и 12,8 мес).

Показано назначение режима GemTax при лейомиосарком G2-3 в 1-й линии терапии.

Возможно назначение комбинации доксорубицина с дакарбазином в 1-й линии лечения при лейомиосаркоме G2-3 при наличии противопоказаний к применению режима GemTax.

Используют монокимиотерапию доксорубицином при наличии противопоказаний для применения комбинированного режима.

Пазопаниб назначается в 1-й линии лечения при химиорезистентных гистологических типах (альвеолярная и светлоклеточная СМТ, солитарная фиброзная опухоль / гемангиоэндотелиома).

При общем состоянии ECOG 3 балла, наличии тяжелых сопутствующих заболеваний рекомендуется симптоматическая терапия.

Лекарственная терапия 2-й и последующих линий

Показано проведение ХТ 2-й линии пациентам со статусом ECOG 0-2. При отсутствии противопоказаний, возможно применение комбинированных режимов.

Решение, какой режим предпочесть при метастатической ЗНС, зависит, в первую очередь от состояния пациента и гистологического подтипа опухоли.

Ифосфамид в монорежиме показан для дедифференцированной липосаркомы, синовиальной саркомы и злокачественной опухоли из оболочек периферических нервов.

У пациентов с синовиальной саркомой, ECOG=0 рассматривают вопрос о назначении HD I. Обязательным условием является возможность еженедельного мониторинга побочных эффектов и своевременное назначение сопроводительной терапии.

Трабектедин во 2-й и последующих линиях терапии показан для лечения лейомиосарком, липосарком и синовиальной саркомы.

В исследовании 2-й фазы изучался трабектедин в дозе 1,5 мг/м² в качестве 24-часовой инфузии у пациентов с нерезектабельной диссеминированной СМТ после прогрессирования на ифосфамиде и доксорубицине. При медиане наблюдения 34 мес, ЧОО достигла 8,1% (частичный ответ был зарегистрирован у пациентов с лейомиосаркомой (56%), синовиальной саркомой (61%), липосаркомой (40%) и ЗФГ (83%).

В исследование 2-й фазы были включены только пациенты с липо- и лейомиосаркомами. Рандомизация проводилась на две группы с разными режимами введения трабектедина – в 1-й – применялась 24-х часовая непрерывная инфузия в дозировке $1,5 \text{ мг/м}^2$ раз в 3 недели, во 2-й группе использовался еженедельный режим 3-х часовой инфузии в дозировке $0,58 \text{ мг/м}^2$ три недели подряд с 2-х недельным интервалом. Медиана ВВП была статистически значимо выше в группе суточной инфузии 3,7 мес. против 2,3 мес. Однолетняя выживаемость достигла 60% при 24-х часовой и 50% при 3-х часовом введении, но значимых различий в медианах ОВ достигнуто не было.

Эрибулин показан пациентам с липосаркомами, если ранее получали терапию дакарбазином.

В рандомизированном исследовании 3-й фазы были включены пациенты с нерезектабельной или метастатической липосаркомой или лейомиосаркомой, получившие как минимум две линии терапии, одна из которых была на основе антрациклинов. Первой группе пациентов вводился эрибулин ($1,4 \text{ мг/м}^2$ в 1 и 8 дни) каждые 3 недели, во второй – дакарбазин (850 мг/м^2 , 1200 мг/м^2 в 1 день) каждые 3 недели. Медиана ОВ в общей группе с эрибулином достигла 13,5 мес., с дакарбазином, – 11,3 мес.

У пациентов с липосаркомой терапия эрибулином позволяет достигнуть медианы ОВ в 15,6 мес., при назначении дакарбазина – 8,4 мес. Аналогичное преимущество выявлено в отношении медианы ВВП (2,9 мес. и 1,7 мес.). При подгрупповом анализе у пациентов с лейомиосаркомой разницы в медианах ОВ и ВВП выявлено не было.

Пазопаниб назначается пациентам ЗНС, за исключением липосарком. Контроль эффективности поводится после 2 мес приема.

В рандомизированном исследовании III фазы PALETTE пациенты с диссеминированной СМТ после прогрессирования на стандартном лечении получали пазопаниб в дозе 800 мг/сут ежедневно либо плацебо. Было выявлено достоверное увеличение медианы ВВП в группе пазопаниба по сравнению с группой плацебо – 4,6 мес и 1,6 мес соответственно. Факторами неблагоприятного прогноза в отно-

шении ВБП оказались ECOG 1-2 и более предшествующие линии ПХТ, Grade 3.

Пациентам с лейомиосаркомой и дедифференцированной плеоморфной саркомой назначают гемцитабин в комбинации с доцетакселом или дакарбазином.

Режим GemTax показан пациентом с ECOG 0. Обязательным условием является возможность еженедельного мониторинга побочных эффектов и своевременное назначение сопроводительной терапии. Пациентам со статусом ECOG 2 рекомендуется монокимиотерапия дакарбазином.

В рандомизированном исследовании II фазы по сравнению комбинации GemTax и монотерапии гемцитабином у пациентов с диссеминированной СМТ (n=122) было продемонстрировано преимущество комбинированного режима медианы ВБП и ОВ составили 3 и 11,5 мес. в группе монотерапии и 6,2 и 17,9 мес. в группе GemTax.

Необходимо обратить внимание на высокую гематологическую токсичность режима: анемия 3-й степени наблюдалась у 13% пациентов в группе гемцитабина и у 7% пациентов в группе GemTax, тромбоцитопения 3-4-й степени – у 35 и 40%, фебрильная нейтропения – в 7 и 5% случаев (несмотря на профилактическое введение Г-КСФ). Подгрупповой анализ выявил максимальную активность комбинации при лейомиосаркоме, дедифференцированной плеоморфной саркоме.

Палбоциклиб показан пациентам с высокодифференцированными и дедифференцированными липосаркомами в 3-й и последующих линиях терапии.

Палбоциклиб является обратимым пероральным ингибитором циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6). В исследовании 2-й фазы было показано, что назначение палбоциклиба пациентам с высокодифференцированными и дедифференцированными липосаркомами позволяет достигнуть 12 недельной выживаемости без прогрессирования в 66% при медиане – 18 нед.

Паклитаксел показан пациентам с ангиосаркомой, ранее получавших терапию на основе антрациклинов.

Гемцитабин показан в качестве 3-й и последующих линий лечения ангиосарком.

Эверолимус в дозе 10 мг используется в лечении неоперабельных форм злокачественных ПЕКом.

Исследования показали, что mTOR-ингибиторы нормализуют клеточную пролиферацию и ангиогенез. Применение ингибиторов mTOR приводят к стабилизации процесса. У ряда пациентов достигнут частичный ответ.

Используют сунитиниб 37,5 мг ежедневно или сорафениб 400 мг 2 раза в день в лечении диссеминированного или неоперабельного процесса при светлоклеточной саркоме мягких тканей.

Лучевая терапия забрюшинных неорганных сарком

Роль ЛТ в лечении забрюшинных сарком по-прежнему не определена. Высокая частота рецидивов опухоли, относительно низкая частота отдаленных метастазов оправдывают применение ЛТ в комбинированном лечении ЗНС. ЛТ в комбинации с хирургическим удалением опухоли применяется в пред- и послеоперационном периодах.

Предоперационная ЛТ показана пациентам с операбельными и условно-операбельными ЗНС для:

- снижения злокачественного потенциала опухоли за счет гибели анаплазированных, хорошо оксигенированных, наиболее радиочувствительных клеток и изменения биологических свойств клеток, сохранивших жизнеспособность после потенциально летальных повреждений;

- тотального повреждения субклинических очагов опухоли;

- уменьшения объема, отграничение, купирования воспаления и отека вокруг опухоли;

- снижения биологической активности опухоли, уменьшения риска развития локальных рецидивов, имплантационных и отдаленных метастазов;

- создания более благоприятных условий для оперативного вмешательства: уменьшение общего объема опухоли, что позволяет в ря-

де случаев перевести ее из неоперабельного состояния в операбельное, а также выполнить органосохраняющую операцию;

- уменьшения перифокального отека;
- формирования вокруг опухоли «ложной капсулы»;
- более четкого отграничения опухоли от окружающих здоровых тканей.

Преимущество предоперационной ЛТ:

– может привести к сокращению размеров новообразования, а также повысить резектабельность опухоли и радикализм оперативного вмешательства;

– возможно точное определение GTV благодаря визуализации опухолевого узла;

– уменьшение опухоли в результате проведения ЛТ потенциально может облегчить проведение хирургического этапа лечения;

– сам массив опухолевой ткани оттесняет здоровые ткани от области, получающей максимальную очаговую дозу, и тем самым снижает токсичность;

– на момент проведения неoadъювантной ЛТ опухоль лучше оксигенирована, что увеличивает эффективность лучевого лечения;

– возможность снижения риска отсева опухолевых клеток на брюшине или соседним анатомическим областям во время проведения хирургического этапа, исключается длительный перерыв в лечении из-за послеоперационных осложнений.

При подготовке лечебного плана необходимо определять следующие облучаемые объёмы:

– GTV (gross tumor volume – определяемый объём опухоли): собственно опухоль

– CTV (clinical tumor volume – область клинического распространения опухоли: GTV + отступ 2-3 см с исключением фасций, костей, воздуха

– PTV (planned treatment volume – облучаемый объём с учетом погрешностей укладки): CTV+ отступ 0,5-1 см.

При облучении по методике 3D CRT используются переднезадние и косые поля. Предпочтительно проведение конформной ЛТ по

методике IMRT при условии соответствующей технической оснащенности отделения.

- Орган риска: тонкий кишечник
- РОД составляет 1,8-2 Гр, СОД - 45-50,4 Гр

При локализации опухоли в верхних отделах брюшной полости показано лечение под контролем дыхательных движений.

Послеоперационная ЛТ проводится для снижения количества жизнеспособных опухолевых клеток и, как следствие, уменьшения вероятности возникновения рецидивов. Облучаемый объем обычно больше, нежели при предоперационной ЛТ.

Показано клипирование области высокого риска локального рецидива или R1, R2 краев резекции.

Определяют объем CTV с помощью предоперационных диагностических изображений путем совмещения в программе планирования изодозного распределения. Целесообразно дополнительное подведение «буста» при остаточной опухоли или R1, R2 резекциях: СОД 16-18 Гр на зоны микроскопического распространения заболевания, СОД 20-26 Гр – при наличии остаточной опухоли.

Показано проведение ЛТ до СОД 45-50,4 Гр с применением интегрированного «буста» до СОД 57,5 Гр за 25 фракций на область высокого риска рецидива по методике IMRT.

При лечении ЗНС ранних стадий с низким потенциалом злокачественности показано проведение послеоперационной дистанционной ЛТ по методике 3D CRT или IMRT на ложе удаленной опухоли. Отступ от краев составляет 2-3 см, РОД=1,8-2 Гр, СОД=45-50,4 Гр. При положительном крае удаленной опухоли СОД=65-70 Гр.

При лечении ЗНС ранних стадий с высоким потенциалом злокачественности показано проведение послеоперационной дистанционной ЛТ по методике 3D CRT или IMRT на ложе удаленной опухоли. Отступ от краев опухоли составляет 5 см, РОД=1,8-2 Гр, СОД=45-50,4 Гр, далее локально на ложе опухоли до СОД=60 Гр. При положительном крае резекции СОД составляет 70 Гр.

Глава 8.

ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ

Гастроинтестинальная стромальная опухоль (ГИСО) – злокачественная мезенхимальная опухоль, исходящая, предположительно, из клеток Кахаля.

Этиология и патогенез

Интерстициальные клетки Кахаля – клетки, играющие важную роль в управлении спонтанной моторикой ЖКТ, в том числе являющиеся водителями ритма (пейсмейкерами), задающими частоту медленных волн электрического потенциала гладкой мышечной ткани ЖКТ, которые, в свою очередь, определяют частоту перистальтики различных отделов ЖКТ.

Впервые эти клетки были описаны С.Р. Кахалем в мышечном слое стенки кишки в 1893 г. В настоящее время они обнаружены во всех отделах ЖКТ от нижней трети пищевода до прямой кишки, а также в мочевых и желчных путях, предстательной железе, печени, стенках артерий и лимфатических сосудов, фаллопиевых трубах, миометрии, молочной железе.

ГИСО, как правило, являются спорадическими опухолями. До 85% ГИСО имеют мутации в гене KIT (экзоны 9, 11, 13, 17) и 3-18% – в гене PDGFRA (экзоны 12, 14, 18). В 10-15% случаев не выявляются мутации в генах KIT и PDGFRA – этим определяется дикий тип (WT).

При исследовании более широких профилей генов выявлено, что стромальные опухоли с WT являются разнородной группой с активирующими мутациями BRAF, RAS, SDH, NF1 и другими.

Наследственный тип ГИСО встречается крайне редко.

Эпидемиология

ГИСО являются редкими опухолями. Средний показатель заболеваемости в мире составляет 1,0-1,5 случая на 100 тысяч человек в год.

Заболеваемость в России не известна.

Особенности кодирования заболевания по Международной статистической классификации болезней (МКБ-10)

По МКБ-10 такие опухоли классифицируются в соответствии с органом первичного происхождения, например, ГИСО пищевода имеет код С15, ГИСО желудка – С16, ГИСО тощей кишки – С17.2, ГИСО прямой кишки – С20, ГИСО брюшинного пространства – С48.0.

Анатомические области и отделы:

С15 – Злокачественное новообразование пищевода

С16 – Злокачественное новообразование желудка

С17.0 – Злокачественное новообразование двенадцатиперстной кишки

С17.2 – Злокачественное новообразование тощей кишки

С17.3 – Злокачественное новообразование подвздошной кишки

С18 – Злокачественное новообразование ободочной кишки

С19 – Злокачественное новообразование ректосигмоидного соединения ободочной кишки

С20 – Злокачественное новообразование прямой кишки

С48.0 – Злокачественное новообразование брюшинного пространства

С48.1 – Злокачественное новообразование брыжейки, большого и малого сальников.

Классификация

Международная гистологическая классификация ГИСО (2010)

Веретеночлеточные гастроинтестинальные стромальные опухоли (70%)

Склерозирующие веретеночлеточные опухоли

Палисадно-вакуолизированные веретеночлеточные опухоли

Гиперклеточные веретеночлеточные опухоли

Саркоматозные веретеночлеточные опухоли

Эпителиоидноклеточные стромальные опухоли (20%)

Склерозирующие эпителиоидные опухоли с синцитиальной структурой

Эпителиоидные опухоли с гнездовой структурой

Эпителиоидные гиперклеточные стромальные опухоли

Эпителиоидные саркоматозные опухоли

Смешанные стромальные опухоли (10%)

Чаще всего (70%) встречаются веретеночлеточные стромальные опухоли. ГИСО веретеночлеточного подтипа состоят из вытянутых клеток, формирующих пучкообразные структуры, более чем 90% случаев ассоциированы с KIT-мутациями и лучше отвечают на терапию тирозинкиназными ингибиторами (ТКИ).

Для эпителиоидноклеточных стромальных опухолей характерны округлые и овальные клетки с эозинофильной или амфифильной цитоплазмой, формирующие солидно-альвеолярные структуры и клеточные «гнезда». Они встречаются реже (20%), и, как правило, ассоциированы с WT и PDGFRA-мутациями.

Смешанный подтип встречается примерно в 10% случаев и характеризуется сочетанием как веретеночлеточных, так и эпителиоидноклеточных участков.

Международная классификация болезней МКБ-О (3-е изд., 1-й пересмотр, ВОЗ, 2017)

8936/0 Гастроинтестинальная стромальная опухоль, доброкачественная

8936/1 Гастроинтестинальная стромальная опухоль, с неопределённым потенциалом злокачественности

8936/3 Гастроинтестинальная стромальная саркома, злокачественная.

Стадирование

Стадирование ГИСО проводится по классификации TNM AJCC/UICC 8-го пересмотра (2017).

Для стадирования гистологическое подтверждение диагноза обязательно. Оценку распространения первичной опухоли и метастазов выполняют при помощи клинического осмотра и инструментальных исследований.

Символ T – распространенность первичной опухоли:

TX – первичная опухоль не может быть оценена.

T0 – отсутствие данных о первичной опухоли.

T1 – опухоль не более 2 см.

T2 – опухоль более 2 см, но не более 5 см.

T3 – опухоль более 5 см, но не более 10 см.

T4 – опухоль более 10 см в наибольшем измерении.

Символ N – наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфоузлах:

NX – региональные лимфоузлы не могут быть оценены

N0 – нет метастазов в регионарных лимфоузлах

N1 – есть метастазы в регионарных лимфоузлах.

Символ M – наличие или отсутствие отдаленных метастазов:

M0 – нет отдаленных метастазов

M1 – есть отдаленные метастазы.

Характеристика митотического индекса:

– *низкий митотический индекс*: не более 5 митозов в 50 полях зрения.

– *высокий митотический индекс*: более 5 митозов в 50 полях зрения.

Из-за более благоприятного прогноза при локализации опухоли в желудке все ГИСО разделены на две группы: желудочные и внежелудочные опухоли, и распределение по стадиям проводится отдельно для стромальных опухолей желудка и остальных локализаций.

Группировка по стадиям представлена в табл. 29 и 30.

Таблица 29. Распределение по стадиям ГИСО желудка и сальника

<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>МИ</i>	<i>Стадия</i>
T1-2	N0	M0	Низкий	IA
T3	N0	M0	Низкий	IB
T1-2	N0	M0	Высокий	II
T4	N0	M0	Низкий	II
T3	N0	M0	Высокий	IIIA
T4	N0	M0	Высокий	IIIB
Любая T	N1	M0	Любой МИ	IV
Любая T	Любая N	M1	Любой МИ	IV

Таблица 30. Распределение по стадиям ГИСО тонкой кишки, пищевода, толстой кишки, брыжейки и брюшины

<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>МИ</i>	<i>Стадия</i>
T1-2	N0	M0	Низкий	I
T3	N0	M0	Низкий	II
T1	N0	M0	Высокий	IIIA
T4	N0	M0	Низкий	IIIA
T2-3	N0	M0	Высокий	IIIB
T4	N0	M0	Высокий	IIIB
Любая T	N1	M0	Любой МИ	IV
Любая T	Любая N	M1	Любой МИ	IV

В приведенной классификации не учитываются такие значимые прогностические факторы, как наличие опухолевых клеток по линии резекции и разрыв капсулы опухоли. Эти критерии учитывают, как

крайне неблагоприятные факторы прогноза, в основном для решения вопроса об использовании адъювантной терапии иматинибом.

В связи с этим клиницистами, помимо установления стадии, у пациентов с локализованным и местно-распространенным процессом используется различные схемы оценки риска прогрессирования заболевания. Оптимальной для решения вопроса о применении адъювантной терапии иматинибом является схема, предложенная Н. Joensuu в 2008 г. или Miettinen M. и Lasota J. в 2006 г.

Риск прогрессирования по классификации Н. Joensuu определяется характеристиками 4 основных прогностических факторов ГИСО: размером опухоли, митотическим индексом, локализацией и наличием разрыва капсулы опухоли (табл. 31).

Таблица 31. Риск прогрессирования заболевания болезни после хирургического лечения у пациентов с резектабельными ГИСО (Н. Joensuu, 2008)

<i>Риск</i>	<i>Размер опухоли, см</i>	<i>Митотический индекс</i>	<i>Локализация опухоли</i>
Очень низкий	≤ 2	≤ 5	Любая
Низкий	2,1–5,0	≤ 5	Любая
Промежуточный	2,1–5,0	> 5	Желудок
	$< 5,0$	6–10	Любая
	5,1–10,0	≤ 5	Желудок
Высокий	Любой	Любой	Разрыв опухоли
	> 10	Любой	Любая
	Любой	> 10	Любая
	> 5	> 5	Любая
	2,1–5,0	> 5	Вне желудка
	5,1–10,0	≤ 5	Вне желудка

Клиника

Клиническая картина заболевания различна в зависимости от локализации первичной опухоли и распространения заболевания. Ха-

рактальные симптомы ГИСО обусловлены подслизистым расположением первичной опухоли и преимущественным метастазированием в печень и по брюшине.

Патогномоничные симптомы отсутствуют, клиническая картина определяется расположением новообразования. В ряде случаев встречаются такие симптомы, как затруднение глотания, чувство преждевременного насыщения, вздутие или боли в животе.

У 20% больных ГИСО на начальных стадиях протекает бессимптомно. Из-за неспецифичности и неярко выраженной выраженности проявлений пациенты обращаются к врачу в среднем через 4-6 мес после появления первых признаков болезни.

Нередко ГИСО становятся случайной находкой при проведении КТ, ЭГДС и других инструментальных исследований.

Иногда ГИСО опухоли обнаруживают во время хирургического вмешательства по поводу другого заболевания.

При прогрессировании опухолевого процесса более чем у половины больных наблюдаются желудочно-кишечные кровотечения, сопровождающиеся меленой или кровавой рвотой. У многих больных развивается постгеморрагическая анемия. Высокая вероятность кровотечений при ГИСО объясняется частым изъязвлением новообразования.

У 10-30% больных ГИСО отмечаются признаки кишечной непроходимости.

На поздних стадиях выявляются снижение массы тела, потеря аппетита, слабость и увеличение живота, обусловленные асцитом и/или растущим новообразованием.

При пальпации живота определяется опухолевидное образование. При метастазировании в печень возможно увеличение органа и желтуха той или иной степени выраженности.

ДИАГНОСТИКА

Критерии установления диагноза.

Диагноз определяется на основании патогномоничных данных:

- 1) анамнеза;
- 2) физикального обследования;
- 3) лабораторных исследований;
- 4) инструментальных исследований;
- 5) патологоанатомического исследования операционного и/или биопсийного материала.

Клинический диагноз основан на результатах анализов:

- 1) обнаружения новообразования брюшной полости, забрюшинного пространства, с использованием методов инструментального обследования;
- 2) верификации злокачественного новообразования по данным заключения патологоанатомического исследования биопсийного и/или операционного материала опухоли.

Жалобы и анамнез

Проводится тщательный сбор жалоб и анамнеза у пациента с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения.

Физикальное обследование

Выполняется тщательный физикальный осмотр с оценкой нутритивного статуса.

Проводится физикальное обследование, включающее общий и местный осмотр: пальпацию живота, зон регионарных лимфоузлов, ректальное исследование, вагинальное исследование у женщин.

Лабораторная диагностика

Выполняют всем пациентам развернутые клинический и биохимический анализы крови, исследование свертывающей системы крови, общий анализ мочи для оценки общего состояния организма и диагностики сопутствующей патологии.

Проводят молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене c-KIT (экзоны 9,11,13 и 17) и PDGFRA (12, 14 и 18) в опухоли в биопсийном и/или операционном материале при негативных ИГХ ис-

следованиях на экспрессию CD117 и/или DOG1, что подтверждает диагноз ГИСО. Учитывая, что анализ мутационного статуса имеет прогностическое и предиктивное значение, генетическое исследование показано как стандарт обследования пациентов с ГИСО.

При отсутствии мутаций генов C-KIT, PDGFRA показано ИГХ определение экспрессии субъединицы В сукцинатдегидрогеназы в опухоли SDHB ИГХ методом. При потере экспрессии SDHB терапия иматинибом малоэффективна.

Инструментальная диагностика

Предоперационное обследование включает клинические, рентгенологические и эндоскопические методы обследования. Основными инструментальными методами в диагностике ГИСО являются *эндоскопическое исследование и КТ с в/в контрастированием*.

Проводится *эндоскопическое исследование* для верификации диагноза: ЭГДС при локализации опухоли в желудке и ДПК и тотальную колоноскопию (КС) – при ГИСО ободочной кишки.

Всем пациентам выполняют *УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза* для оценки распространенности опухолевого процесса.

Выполняют *КТ органов брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием*. КТ органов брюшной полости является стандартом диагностики у больных стромальными опухолями.

На практике КТ может быть заменена УЗИ органов брюшной полости и малого таза у пациентов с небольшой местной распространенностью опухолевого процесса.

Выполняют *MPT органов брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием* при локализации опухоли в малом тазу или подозрении на ГИСО прямой кишки.

MPT используется как уточняющий метод у пациентов с опухолевым поражением желудка или прямой кишки, а также для определения объема поражения печени (в частности, у больных с противопоказаниями к использованию рентгеноконтрастных препаратов).

Выполняют *ПЭТ/КТ* при сомнительных результатах КТ для оценки распространенности процесса и эффекта проводимого лечения.

Проводят *пункционную биопсию опухоли* под контролем УЗИ/КТ с целью морфологической верификации опухоли.

Следует отметить, что при ГИСО *core*-биопсия опухоли под контролем УЗИ нежелательна, поскольку может привести к разрыву капсулы опухоли и диссеминации по брюшине и по ходу пункционного канала. Однако у больных с гигантскими размерами опухоли и/или местно-распространенным процессом *core*-биопсия допустима для гистологической верификации диагноза с целью определения показаний к предоперационной терапии иматинибом.

Другие диагностические исследования

Проводится патологоанатомическое исследование биопсийного/операционного материала, в том числе и с применением ИГХ методов.

В CD117 и/или DOG1 негативных опухолях необходим анализ мутационного статуса опухоли, что особенно важно для диагностики и определения риска прогрессирования заболевания с целью назначения адъювантной терапии.

В морфологическом заключении отражают следующие параметры:

- 1) локализация опухоли;
- 2) размеры опухоли;
- 3) гистологический подтип клеточного строения опухоли;
- 4) количество митозов в 50 полях зрения при большом увеличении;
- 5) наличие опухолевых клеток по краю резекции органа;
- 6) pN (с указанием общего числа исследованных и пораженных лимфоузлов);
- 7) степень лечебного патоморфоза – при наличии предшествующего лечения;
- 8) уровень экспрессии маркеров: CD117, CD 34, гладкомышечного актина, десмина, DOG1, NSE и др.;

9) мутации генов C-KIT, PDGFRA.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО

Проводится *хирургическое лечение* ГИСО у пациентов с локализованными и местно-распространенными опухолями для достижения ремиссии.

Проводится *динамическое наблюдение* опухолей размерами менее 2 см с локализацией опухоли в желудке и ДПК. Однако при увеличении опухоли в размерах в процессе динамического наблюдения показано хирургическое лечение.

При локализации опухоли в тонкой, толстой или прямой кишке стандартным подходом является *лапароскопическое или открытое удаление опухоли*, поскольку риск прогрессирования у этих пациентов значительно выше.

У пациентов с неэпителиальными опухолями ЖКТ размером ≤ 2 см эндоскопическая биопсия затруднительна. В таких случаях удаление опухоли является единственным надежным методом морфологической верификации диагноза. Большинство таких опухолей представлены ГИСО с низким риском прогрессирования или доброкачественными новообразованиями, клиническое значение которых до конца остается неясным. В остальных случаях (размеры опухоли более 2 см) хирургическое или лапароскопическое удаление является стандартным подходом.

Больным проводится радикальное хирургическое удаление опухоли при локализованных формах ГИСО для достижения ремиссии. При операции по поводу ГИСО оправдано выполнение экономных резекций с соблюдением онкологических принципов абластики (чистые края резекции).

Энуклеация опухоли не является адекватным объемом хирургического вмешательства и не должна применяться при ГИСО.

Лимфодиссекция выполняется только при подозрении на метастазы в лимфоузлах.

Профилактическая *резекция большого сальника*, как основной локализации перитонеальных метастазов, оправдана.

Показано выполнение повторной операции при выявлении опухолевых клеток по краю резекции (R1), учитывая весь спектр клинических факторов прогноза.

Показано проведение паллиативного лекарственного лечения либо симптоматической терапии у функционально неоперабельных пациентов (на фоне тяжелой сопутствующей патологии).

При осложненных формах заболевания (желудочно-кишечное или внутрибрюшное кровотечение, кишечная непроходимость) проводится хирургическое лечение по экстренным показаниям

Принципы хирургического лечения больных с осложненными формами ГИСО проводятся по стандартам лечения экстренной хирургии.

Неoadьювантная терапия

Для подготовки к оперативному вмешательству проводится терапия иматинибом 400 мг в сутки непрерывно при сомнительной резектабельности опухоли и местно-распространенном процессе.

Хирургическое лечение целесообразно выполнить на максимальном эффекте, который обычно достигается через 6-12 мес лечения с последующим продолжением лечения в течение 3 лет. Неoadьювантная терапия иматинибом позволяет увеличить долю радикальных R0-резекций до 87%.

При локализации опухоли в пищеводе, кардии, ДПК или прямой кишке возможна предоперационная терапия иматинибом для уменьшения размеров опухоли и выполнения органосохранной операции.

Адьювантная терапия

Проводится адьювантная терапия иматинибом 400 мг в сутки в течение 3 лет пациентам с высоким и промежуточным риском прогрессирования заболевания для увеличения продолжительности жизни пациентов.

Согласно рандомизированному исследованию (Scandinavian Sarcoma Group – SSGXVIII) адъювантная терапия в течение 3 лет достоверно улучшает безрецидивную и общую выживаемость по сравнению с адъювантной терапией в течение 1-го года у пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания.

Адъювантная терапия не применяется пациентам с низким и очень низким риском прогрессирования заболевания.

Лечение больных с метастатическими ГИСО

Таргетная терапия тирозинкиназными ингибиторами (ТКИ) проводится пациентам с метастатическими ГИСО для увеличения выживаемости пациентов.

ГИСО резистентны к традиционной ХТ и ЛТ. ТКИ высоко эффективны у пациентов с диссеминированной болезнью. Показатели выживаемости достоверно улучшились с 12-18 мес с применением различных режимов ХТ до 76 мес с применением ТКИ.

В настоящее время зарегистрированы 3 линии лечения ТКИ: иматиниб, сунитиниб и регорафениб в соответствии с зарегистрированными показаниями. Хирургическое лечение у этих пациентов рассматривается как дополнительный метод на фоне эффективной терапии иматинибом и последующих линий лечения.

Пациентам при исходно резектабельных метастатических очагах проводится лекарственное лечение ТКИ с последующим хирургическим лечением, если лечение ТКИ эффективно, с целью увеличения безрецидивной выживаемости.

Выбор терапии 1-й линии лечения пациентов с метастатическими ГИСО

Пациентам с метастатическими ГИСО применяют иматиниб 400 мг ежедневно как стандарт 1-й линии лечения метастатической ГИСО (кроме ГИСО дикого типа с дефицитом SDH и ГИСО с мутациями гена C-KIT в 9 экзоне) для достижения ремиссии.

Иматиниб следует принимать внутрь за один прием во время еды (вместе с нежирной пищей), запивая стаканом воды. Обычно имати-

ниб хорошо переносится и серьезные побочные эффекты развиваются редко.

Тем не менее, коррекция дозы препарата может потребоваться при гематологической и негематологической токсичности. Прием иматиниба следует прекратить при снижении абсолютного числа нейтрофилов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$. Возобновление приема возможно при абсолютном числе нейтрофилов $1,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $75 \times 10^9/\text{л}$ в прежних дозах. В случае повторного эпизода гематологической токсичности необходима редукция дозы иматиниба на 25%: с 400 до 300 мг/сутки и с 800 до 600 мг/сутки в зависимости от принимаемой дозы. При 3-х кратном увеличении билирубина (от верхней границы нормы) или 5-ти кратном увеличении трансаминаз прием иматиниба также следует прекратить. Возобновление приема возможно при снижении уровня билирубина до менее чем 1,5 норм (от верхней границы нормы), печеночных ферментов до менее чем 2,5 норм с редукцией дозы иматиниба на 25%: с 400 до 300 мг/сутки и с 800 до 600 мг/сутки в зависимости от принимаемой дозы.

Крайне важно учитывать, что эффективность/токсичность иматиниба может существенно изменяться при совместном применении с индукторами/ингибиторами фермента CYP3A4.

Пациентам проводится терапия иматинибом в дозе 800 мг ежедневно при выявлении мутации в 9 экзоне KIT для достижения ремиссии.

Наиболее высокая эффективность иматиниба отмечена при ГИ-СО с мутациями в 11 экзоне KIT с частотой ответов на лечение до 70-85% случаев. Из них частота полных и частичных регрессий составила 68%, стабилизация болезни – 16%, медиана времени до прогрессирования 20-24 мес.

Меньшая эффективность наблюдается при ГИСО с дупликациями в 9 экзоне KIT и диким типом KIT и PDGFRA с частотой ответов до 48-50%.

В нескольких рандомизированных исследованиях (SWOG, EORTC) была доказано, что возможно увеличение дозы до 800 мг в

сутки в случае наличия мутации в экзоне 9 (объективный ответ составил 59% по сравнению с 17% при дозе 400 мг в сутки). Это стало основанием для использования стандартной дозировки 800 мг в сутки у пациентов ГИСО с мутациями в 9 экзоне КИТ.

Не рекомендуется пациентам лечение иматинибом при отсутствии мутаций генов C-KIT, PDGFRA и дефиците фермента SDHB.

Отсутствие эффекта терапии иматинибом отмечается и при других мутациях в тирозинкиназных доменах 13 и 17 экзонов КИТ. Однако эти мутации в первичных опухолях встречаются крайне редко. Они, как правило, развиваются на фоне лечения ТКИ и приводят к развитию вторичной резистентности к препарату.

Пациентам показано увеличение дозы иматиниба до 800 мг/сутки при прогрессировании на фоне иматиниба в дозе 400 мг/сут. В таком случае режим приема препарата составляет 400 мг 2 раза в день для увеличения продолжительности жизни. Медиана времени до прогрессирования при увеличении дозы иматиниба составляет 5 мес.

Иматиниб применяют непрерывно до убедительных признаков регресса заболевания. Прерывание лечения приводит к прогрессированию заболевания.

Показано хирургическое лечение на фоне эффективной терапии ТКИ у пациентов с метастатическими ГИСО для увеличения безрецидивной выживаемости, в т.ч. при локальном прогрессировании (рост отдельных метастатических узлов на фоне стабильного или эффективного состояния остальных метастазов) с последующим продолжением терапии иматинибом.

Обычно операции выполняются на максимальном эффекте, который достигается через 6-12 мес терапии иматинибом. После выполнения циторедуктивных операций возможно возобновление приема иматиниба, даже в случаях полной циторедукции.

При развитии генерализованного прогрессирования на фоне терапии иматинибом выполнение циторедуктивных операций не приводит к улучшению отдаленных результатов.

Выбор терапии 2-й линии лечения пациентов с метастатическими ГИСО

Лечение сунитинибом проводится в дозе 50 мг ежедневно в течение 4 нед с 2-недельными интервалами (режим 4 нед/2 нед), либо в режиме 37,5 мг ежедневно без перерыва как стандарта 2-й линии лечения пациентов с метастатическими ГИСО, резистентных к иматинибу для увеличения продолжительности жизни пациентов. Лечение проводится до прогрессирования или неприемлемой токсичности.

Сунитиниб принимается внутрь за один прием независимо от приема пищи. Альтернативным режимом при выраженных побочных эффектах лечения является сунитиниб 37,5 мг ежедневно без перерыва. Данный режим лечения обладает менее выраженной токсичностью при сопоставимой эффективности. Медиана времени до прогрессирования при таком варианте лечения составляет 6 мес.

При дефиците фермента SDHB и отсутствии мутаций генов C-KIT, PDGFRA сунитиниб может быть назначен в 1-й линии лечения.

Следует учитывать, что эффективность/токсичность сунитиниба, так же, как и у иматиниба, может существенно изменяться при совместном применении с индукторами/ингибиторами фермента CYP3A4.

Показана циторедуктивная операция при эффективном лечении сунитинибом на фоне локального прогрессирования заболевания для увеличения продолжительности жизни пациентов.

Выбор терапии 3-й линии лечения пациентов с метастатическими ГИСО

Показана терапия регорафенибом 160 мг/сут. ежедневно в течение 3 нед с перерывами в 1 нед при прогрессировании болезни на фоне приема иматиниба и сунитиниба, либо их непереносимости для достижения ремиссии заболевания.

Лечение проводится до прогрессирования или неприемлемой токсичности. Медиана времени до прогрессирования составляет 5 мес.

При увеличении отдельного метастатического очага при сохраняющемся эффекте со стороны других метастазов консилиумно решается вопрос о его хирургическом удалении.

Показано повторное назначение иматиниба, если не доступны какие-либо другие методы лечения (в качестве последней линии лечения).

Следует отметить, что даже при формальной неэффективности иматиниб может замедлять рост опухоли.

Дополнительные лекарственные препараты для лечения пациентов с метастатическими ГИСО

Показано применение других таргетных препаратов при резистентности к стандартным противоопухолевым лекарственным препаратам:

- сорафениб 400 мг х 2 р/сутки р.о.
- дазатиниб 70 мг х 2 р/сутки
- нилотиниб 400 мг х 2 р/сутки р.о.
- пазопаниб 800 мг/сутки р.о.

Решение о назначении дополнительных лекарственных препаратов целесообразно принимать в экспертных онкологических учреждениях. Лечение проводится до прогрессирования или неприемлемой токсичности.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Виттекинд, Ч. TNM Атлас. Иллюстрированное руководство по TNM классификации злокачественных новообразований / Ч. Виттекинд, Х. Асакура, Л.Х. Собина. – М.: «Панфилов», 2017. – 400 с.
2. Ганцев, К.Ш. Хирургические методы лечения в онкологии. Рук-во для врачей /К.Ш. Ганцев, К.В. Меньшиков. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 120 с.
3. Горбунова, В.А. Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения. Практическое рук-во / Под ред. В.А. Горбуновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 600 с.
4. Давыдов, М.И. Рациональная фармакотерапия в онкологии. Рук-во для практикующих врачей /М.И. Давыдов. – М.: Литтерра, 2017. – 880 с.
5. Долгушин, М.Б. ПЭТ/КТ в практической онкологии / М.Б. Долгушин, И.С. Стилиди – М.: Видар-М, 2021 – 522 с.
6. Каприн, А.Д. Стандарты лучевой терапии. Под ред. А.Д. Каприна, А.А. Костина, Е.В. Хмелевского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 384 с.
7. Коршунова, О.В. Фотодинамическая терапия в онкологии: настоящее и будущее / О.В. Коршунова, Н.Г. Плехова // Тихоокеанский мед. журнал. – 2020. – №4 (82). – С. 15-19.
8. Лушников, Е.Ф. Патоморфоз опухолей человека /Е.Ф. Лушников, А.Ю. Абросимов, Н.Ю. Двинских. – М.: Специальное издательство медицинских книг, 2021. – 224 с.
9. Малихова, О.А. Эндоскопическая диагностика в онкологии. Цветной атлас /О.А. Малихова, П.В. Кононец, И.С. Стилиди. – М.: Специальное издательство медицинских книг, 2021. – 408 с.
10. Мооркрафт, С.Ю. Сопроводительная терапия в онкологии. Практическое руководство / С.Ю. Мооркрафт. Э. Дагдейл, Д.Л.Ю Ли. Перев. с англ. под ред. А.Д. Каприн. Под ред. С.Ю. Мооркрафт, Д.Л.Ю Ли, Д. Каннингэм – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 432 с.
11. Онкология. Клинические рекомендации. Под ред. М.И. Давы-

дова, А.В. Петровского. – М.: Издат. группа РОНЦ, 2018. – 976 с.

12. Переводчикова, Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Н.И. Переводчикова, В.А. Горбунова, Е.В. Артамонова, П.П. Архири. Под ред. Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. – М.: Практическая медицина, 2018. – 688 с.

13. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний – 4-е изд. / под ред. Н.И. Переводчиковой и В.А. Горбуновой. – М.: Практическая медицина, 2017. – 688 с.

14. Руссо, А. Таргетная терапия солидных опухолей: практическое руководство по современным методам лечения злокачественных новообразований / А. Руссо. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 360 с.

15. Сафин, И.Р. Саркомы мягких тканей. Рук-во для врачей /И.Р. Сафин, Д.С. Турсуметов, А.Ю. Родионова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 112 с.

16. Сесил, Т. Практическое руководство по злокачественным новообразованиям брюшины /Т. Сесил. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 240 с.

17. Скоулфилд, Д.Г., Колоректальный рак. Диагностика и тактика лечения / Д.Г. Скоулфилд, К. Энг. Перевод с англ. под ред. Ю.А. Шелыгина. – М.: Практическая медицина, 2019. – 280 с.

18. Соухами, Р.Л. Рак и его лечение: рук-во / Р.Л. Соухами, Дж.С. Тобайас; пер с англ. под общ. ред. А.М. Сдвижкова. – 5-е изд. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2017. – 437 с.

19. Терапевтическая радиология: национальное руководство. Под ред. А.Д. Каприна, Ю.С. Мартынского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 704 с.

20. Трякин, А.А. Практические рекомендации по общим принципам проведения противоопухолевой лекарственной терапии /А.А. Трякин, Н.С. Бесова, Н.М. Волков [и др.] //Злокачественные опухоли. – 2021. – Т. 10, №. 3s2-1. – С. 26-39.

21. Химиотерапия в онкологии. Справочник. Под ред. В.В. Никитюк. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 800 с.

22. Хоппенфелд, Дж.Д. Диагностика и лечение боли /Дж.Д. Хоппенфелд. – М.: Медпресс-информ, 2019. – 320 с.

23. Чжао, А.В. Холангиоцеллюлярная карцинома / Под ред. А.В. Чжао. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 368 с.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Список сокращений.....	4
Глава 1. Рак желудка.....	9
Глава 2. Рак ободочной кишки.....	50
Глава 3. Рак прямой кишки	83
Глава 4. Рак печени (гепатоцеллюлярный).....	129
Глава 5. Рак желчевыводящей системы.....	152
Глава 6. Рак поджелудочной железы.	175
Глава 7. Забрюшинные неорганные саркомы.	203
Глава 8. Гастроинтестинальные стромальные опухоли.....	230
Список рекомендуемой литературы.....	247
Оглавление	250