

Клинические рекомендации

Злокачественные новообразования

ободочной кишки и ректосигмоидного отдела

Кодирование по Международной C18/C19
статистической классификации болезней и
проблем, связанных со здоровьем:

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: 2020 г.

Разработчики клинических рекомендаций:

- Общероссийский национальный союз "Ассоциация онкологов России"
- Общероссийская общественная организация "Российское общество клинической онкологии"
- Общероссийская общественная организация "Российское общество специалистов по колоректальному раку"
- Общероссийская общественная организация "Ассоциация колопроктологов России"

Утверждены:

Общероссийский национальный союз
"Ассоциация онкологов России"

Одобрены:

Научный совет Министерства
Здравоохранения Российской
Федерации

Президент АОР, академик РАН

_____ Каприн А.Д.

М.П.

«22» ноября 2019г.

Оглавление

Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний).....	7
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ...	7
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	7
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	8
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	13
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	13
2.3 Лабораторные диагностические исследования.....	14
2.4 Инструментальные диагностические исследования.....	17
2.5 Иные диагностические исследования	20
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения.	21
3.1 Хирургическое лечение	27
3.2 Адьювантная химиотерапия	29
3.3 Паллиативная химиотерапия	31
3.4 Симптоматическая терапия.....	37

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации.	38
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.	40
6. Организация оказания медицинской помощи.	41
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	44
Критерии оценки качества медицинской помощи	45
Список литературы.....	47
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	57
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.	60
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	64
Приложение Б. Алгоритмы действий врача.	64
Приложение В. Информация для пациента	65
Приложение Г1. Критерии для генетического обследования пациентов с подозрением на синдром Линча, разработанные ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» для российских пациентов.	66
Приложение Г2. Критерии Amsterdam II	66
Приложение Г3. Критерии Bethesda для тестирования на MSI (микросателлитную нестабильность).....	67
Приложение Г4. Критерии степени оценки регрессии опухоли в ответ на лечение по Mandard.....	67
Приложение Г5. Критерии оценки по шкале ECOG	68
Приложение Д. План контрольных обследований пациента после завершения лечения	69

Список сокращений

БДУ – без дополнительных условий

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

КТ – компьютерная томография

ЛФК-лечебная физкультура

МКА – моноклональные антитела

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

РЭА – раково-эмбриональный антиген

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭКГ – электрокардиография

ECOG – англ. The ECOG Scale of Performance Status - Критерии оценки по шкале ECOG

MSI – микросателлитная нестабильность

MSI-H – микросателлитная нестабильность высокого уровня

MSS – микросателлитная стабильность

Термины и определения

Предреабилитация (prehabilitation) – реабилитация с момента постановки диагноза до начала лечения (хирургического лечения/химиотерапии/лучевой терапии).

I этап реабилитации – реабилитация в период специализированного лечения основного заболевания (включая хирургическое лечение/химиотерапию/лучевую терапию) в отделениях медицинских организаций по профилю основного заболевания;

II этап реабилитации - реабилитация в стационарных условиях медицинских организаций (реабилитационных центров, отделений реабилитации), в ранний восстановительный период течения заболевания, поздний реабилитационный период, период остаточных явлений течения заболевания.

III этап реабилитации – реабилитация в ранний и поздний реабилитационный периоды, период остаточных явлений течения заболевания в отделениях (кабинетах) реабилитации, физиотерапии, лечебной физкультуры, рефлексотерапии, мануальной терапии, психотерапии, медицинской психологии, кабинетах логопеда (учителя-дефектолога), оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, дневных стационарах, а также выездными бригадами на дому (в т.ч. в условиях санаторно-курортных организаций).

BRAF – ген - v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1

FOLFIRI – режим химиотерапии - Иринотекан** 180 мг/м² 90-минутная инфузия в 1-й день, кальция фолинат** 400 мг/м² в/в в течение 2 часов с последующим болюсом фторурацила** 400 мг/м² в/в струйно и 46-часовой инфузией фторурацила** 2400 мг/м² (по 1200 мг/м² в сутки). Начало очередного курса на 15-й день.

mFOLFOX6 – режим химиотерапии - Оксалиплатин** 85 мг/м² 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат** 400 мг/м² в/в в течение 2 часов с последующим болюсом ФУ** 400 мг/м² в/в струйно и 46-часовой инфузией ФУ** 2400 мг/м² (по 1200 мг/м² в сутки). Начало очередного курса на 15-й день

FOLFOXIRI – режим химиотерапии - Иринотекан** 165 мг/м² 90-минутная инфузия в 1-й день, оксалиплатин** 85 мг/м² 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат** 200 мг/м² в/в в течение 2 часов с последующей 46-часовой инфузией фторурацила** 3200 мг/м². Начало очередного курса на 15-й день

FLOX – режим химиотерапии - 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 ФУ** 500 мг/м² еженедельно в течение 6 недель с последующим 2-недельным перерывом

MEK – ген - Mitogen-activated protein kinase

RAS – гены - NRAS и KRAS -

XELOX – режим химиотерапии - Оксалиплатин** 130 мг/м² в 1-й день, капецитабин** 825 мг/м² 2 раза в сутки 1–14 дни. Начало очередного курса на 22-й день

XELIRI – режим химиотерапии - #Иринотекан** 180–200 мг/м² в 1-й день, #капецитабин** 1600–1800 мг/м² в сутки в 1–14-й дни. Начало очередного курса на 22-й день

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний).

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Рак ободочной кишки и ректосигмоидного отдела – злокачественная опухоль, исходящая из слизистой оболочки толстой кишки.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

У 3–5 % пациентов развитие рака ободочной кишки связано с наличием известных наследственных синдромов, наиболее распространенные из которых – синдром Линча, семейный аденоматоз толстой кишки и *MutYH*-ассоциированный полипоз. У остальных пациентов рак ободочной кишки и ректосигмоидного отдела носит спорадический характер. В качестве факторов риска развития данной патологии рассматриваются хронические воспалительные заболевания толстой кишки (например, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона), курение, употребление алкоголя, преобладание в рационе красного мяса, сахарный диабет, ожирение или повышенный индекс массы тела, низкая физическая активность [1–13].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Рак ободочной кишки и ректосигмоидного отдела среди других злокачественных опухолей занимает лидирующие позиции по заболеваемости и смертности. В 2017 г. в России зарегистрировано 42 087 новых случаев рака ободочной кишки и 23 022 пациентов умерли от этого заболевания [14].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Злокачественное новообразование ободочной кишки (C18)

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

Злокачественное новообразование ректосигмоидного соединения (C19)

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).

Международная гистологическая классификация (всемирная организация здравоохранения (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

- a. 8148/2 Железистая интраэпителиальная неоплазия высокой степени
- b. 8148/0 Железистая интраэпителиальная неоплазия низкой степени

III. Рак

- a. 8140/3 Аденокарцинома без дополнительных условий (БДУ)¹
- b. 8213/3 Зубчатая аденокарцинома²
- c. 8262/3 Аденомоподобная аденокарцинома³

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

² При правосторонней локализации опухоль часто ассоциирована с MSI-H.

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

- d. 8265/3 Микропапиллярная аденокарцинома
- e. 8480/3 Муцинозная (слизистая) аденокарцинома⁴
- f. 8490/3 Рак с диффузным типом роста⁵
- g. 8490/3 Перстневидно-клеточный рак⁶
- h. 8560/3 Железисто-плоскоклеточный рак
- i. 8510/3 Медуллярный рак⁷
- j. 8220/3 Недифференцированный рак БДУ⁸
- k. 8033/3 Рак с саркоматоидным компонентом⁹
- l. 8240/3 Нейроэндокринная опухоль БДУ
- m. 8240/3 Нейроэндокринная опухоль G1
- n. 8249/3 Нейроэндокринная опухоль G2
- o. 8249/3 Нейроэндокринная опухоль G3
- p. 8246/3 Нейроэндокринный рак БДУ¹⁰
- q. 8041/3 Мелкоклеточный рак
- r. 8013/3 Крупноклеточный нейроэндокринный рак
- s. 8154/3 Смешанное нейроэндокринно-ненейроэндокринное новообразование¹¹

⁴ Диагноз устанавливается, если >50 % объема опухоли представлено внеклеточной слизью, допустимо наличие перстневидно-клеточных элементов (<50 % всех клеток инвазивной опухоли). Оценка степени дифференцировки аналогична таковой при типичной аденокарциноме. При правосторонней локализации опухоль часто ассоциирована с MSI-H.

⁵ Опухоль всегда соответствует G3.

⁶ Диагноз устанавливается, если >50 % клеток опухоли представлено перстневидно-клеточными элементами. Опухоль всегда соответствует G3. При правосторонней локализации опухоль часто ассоциирована с MSI-H.

⁷ Опухоль всегда соответствует G3. При правосторонней локализации опухоль часто ассоциирована с MSI-H.

⁸ Является диагнозом исключения: устанавливается только по результатам дополнительных исследований (иммуногистохимическое исследование при выполнении патолого-анатомического исследования, электронной микроскопии). Соответствует G4.

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

¹⁰ Диагноз устанавливается только по результатам дополнительных исследований (иммуногистохимическое исследование при выполнении патолого-анатомического исследования, электронной микроскопии). Всегда соответствует G3.

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

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 рака ободочной кишки по системе TNM-8 (2017)

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

Символ T имеет следующие градации:

T_x – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T_{is} – 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 ободочной 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.

T_{4a} – прорастание в висцеральную брюшину.

T_{4b} – прорастание в другие органы и структуры.

Символ N указывает на наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах.

N_x – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.

N₀ – поражения регионарных лимфатических узлов нет.

N₁ – метастазы в 1–3 (включительно) регионарных лимфатических узлах.

N_{1a} – метастазы в 1 регионарном лимфатическом узле.

N_{1b} – метастазы в 2–3 лимфатических узлах.

N_{1c} – диссемины в брыжейке без поражения регионарных лимфатических узлов.

N₂ – метастазы более чем в 3 регионарных лимфатических узлах.

N_{2a} – поражено 4–6 лимфатических узлов.

N_{2b} – поражено 7 и более лимфатических узлов.

Символ М характеризует наличие или отсутствие отдаленных метастазов.

M₀ – отдаленных метастазов нет.

M₁ – наличие отдаленных метастазов.

M_{1a} – наличие отдаленных метастазов в 1 органе.

M_{1b} – наличие отдаленных метастазов более чем в 1 органе.

M_{1c} – метастазы по брюшине.

Группировка по стадиям представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Стадии рака толстой кишки

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

Определение регионарных лимфатических узлов в зависимости от локализации опухоли представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Регионарные лимфатические узлы в зависимости от локализации первичной опухоли

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

Стадирование по Kikuchi раннего рака ободочной кишки

При планировании местного иссечения рака ободочной кишки T₁ предлагается детальное стадирование заболевания на основании данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) и колоноскопии (в сочетании с одномоментным исследованием степени инвазии ультразвуковым методом) по нижеследующим критериям.

T_{1sm1} – глубина инвазии подслизистого слоя до 1/3.

T_{1sm2} – умеренная глубина инвазии подслизистого слоя – до 2/3.

T_{1sm3} – полная инвазия опухолью всего подслизистого слоя.

Окончательное стадирование проводится по результатам патологоанатомического исследования операционного материала.

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 T_{1sm1}, а уровень IV может соответствовать T_{1sm1}–T_{1sm3}.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).

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

Также заболевание может манифестироваться картиной острой или частичной кишечной непроходимости.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза/состояния:

Диагноз устанавливается на основании данных жалоб, анамнеза, физикального обследования, морфологического исследования опухолевого материала, данных инструментальных и лабораторных методов обследования.

2.1 Жалобы и анамнез

- Рекомендуется тщательный сбор жалоб и анамнеза пациентов с раком ободочной кишки с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения [15, 16].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: у 3–5 % пациентов с раком ободочной кишки развитие заболевания связано с наличием известных наследственных синдромов. Наиболее распространенные из них – синдром Линча, семейный аденоматоз толстой кишки и MutYH-ассоциированный полипоз.

- Рекомендуется собрать семейный анамнез и проанализировать его на соответствие критериям Amsterdam II (Приложение Г1) и рекомендациям Bethesda (Приложение Г2) у всех пациентов с раком ободочной кишки [2, 122, 123].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: 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 отсутствуетотягощенный семейный анамнез. В этой связи для отбора российских пациентов с подозрением на синдром Линча были разработаны оригинальные критерии (приложение Г), которые учитывают их популяционные особенности [17]. Соответствие рекомендациям – показание к тестированию опухоли на определение микросателлитных повторов ДНК в биопсийном (операционном) материале методом ПЦР (MSI). При выявлении MSI-H показано направление к генетику, генетическое тестирование.

2.2 Физикальное обследование

- Пациентам раком ободочной кишки до начала лечения рекомендуются тщательный физикальный осмотр, включающий пальцевое ректальное исследование, оценка нутритивного статуса, с целью исключения синхронных опухолей прямой кишки и оценки потенциальной переносимости противоопухолевого лечения [15].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется определение функционального статуса пациента перед началом любого противоопухолевого лечения с целью оценки потенциальной переносимости противоопухолевого лечения [16].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Пациентам с раком ободочной кишки до начала лечения рекомендуется выполнять общий (клинический) анализ крови, анализ крови биохимический (общетерапевтический), коагулограмму (ориентировочное исследование системы гемостаза) с целью оценки распространения болезни и потенциальной переносимости противоопухолевого лечения [16, 18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- *Комментарии: коагулограмму обязательно выполняют пациентам при подготовке к хирургическому лечению, у остальных – при наличии клинических показаний. Анализ крови на маркер РЭА показан всем пациентам на этапе первичного стадирования. Перечень параметров биохимического анализа крови и коагулограммы лечащий врач должен определять для каждого пациента индивидуально с учетом его особенностей.*

- Рекомендуется выполнять 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 [39-41, 124].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

- Генетическое тестирование рекомендуется 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 *MYN* 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) [2,16, 17].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: 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–Еггерса, Ли–Фраумени, Блума, Коудена, ювенильного полипоза, олигодонтии и колоректального рака [2].

- Рекомендуется проводить патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала [16].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *в морфологическом заключении рекомендуется отразить 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 лимфатическом узле при рутинном окрашивании или иммуногистохимическом исследовании при выполнении патологоанатомического исследования ≤ 200 изолированных опухолевых клеток считать его метастаз-негативным (N0).*
8. *Наличие в периколярной жировой ткани изолированных опухолевых депозитов без предшествующих структур лимфатического узла (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 (инfiltrативный, экспансивный).*
14. *Гистологические признаки, значимо ассоциированные с MSI-H (зубчатая, перстневидно-клеточная, муцинозная и медуллярная аденокарцинома, интра- и перитуморальная лимфоидная инfiltrация).*
15. *Степень регрессии опухоли (TRG1–TRG5) по критериям Mandard (при наличии предшествующего комбинированного лечения) (Приложение ГЗ).*
16. *Поражение апикального лимфатического узла (отрицательный результат также должен быть констатирован).*

- Пациентам с раком ободочной кишки до начала лечения рекомендуется выполнять исследование уровня ракового эмбрионального антигена в крови (РЭА) с целью оценки прогноза заболевания [18].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Пациентам с раком ободочной кишки до начала лечения рекомендуется выполнять колоноскопию с взятием биопсийного материала – 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 [16, 19, 20].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *план лечения не следует составлять до получения данных патологоанатомического исследования биопсийного материала. При подслизистом инfiltrативном росте опухоли возможен ложноотрицательный результат, что требует повторного взятия биопсийного материала. Чувствительность и специфичность метода возрастает при использовании современных технологий эндоскопической визуализации (увеличительной эндоскопии, узкоспектральной эндоскопии, хромоэндоскопии, флуоресцентной диагностики).*

- Пациентам с установленным диагнозом рака ободочной кишки при невозможности выполнения тотальной колоноскопии рекомендуется с целью исключения синхронных опухолей выполнять ирригоскопию или КТ-колонографию до начала лечения, либо тотальную колоноскопию в течение 3-6 месяцев после операции [19-22].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: в 4–5 % случаев встречаются синхронные образования, которые могут быть пропущены при пальпаторной ревизии на операции [15, 16]. Поэтому полное обследование толстой кишки рекомендуется 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 [21].

- Пациентам, страдающим раком ободочной кишки до начала лечения рекомендуется выполнять КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, при невозможности – ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства с целью исключения метастатического поражения органов брюшной полости [23].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: КТ органов брюшной полости в большинстве развитых стран является стандартом уточняющей диагностики при раке ободочной кишки. Выполнение только УЗИ брюшной полости допустимо только при технической невозможности проведения КТ.

- Пациентам, страдающим раком ободочной кишки, до начала лечения рекомендуется выполнять рентгенографию грудной клетки в 2 проекциях либо КТ органов грудной клетки с целью исключения метастатического поражения органов грудной клетки [16, 24].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: КТ органов грудной клетки в большинстве развитых стран является стандартом уточняющей диагностики при раке ободочной кишки для исключения метастазов в легких, лимфатических узлы средостения. На практике данное исследование может быть отчасти заменено у пациентов с небольшой местной распространенностью опухолевого процесса.

- Рекомендуется при раке ректосигмоидного отдела толстой кишки до начала лечения выполнять МРТ малого таза либо КТ малого таза с внутривенным контрастированием с целью оценки распространения опухоли [25, 26].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *выполнение МРТ малого таза предпочтительнее, так как позволяет осуществить более детальную предоперационную оценку местного распространения опухолевого процесса.*

- Всем пациентам с раком ободочной кишки до начала лечения, рекомендуется выполнять электрокардиографию (ЭКГ) с целью оценки потенциальной переносимости противоопухолевого лечения [27].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется выполнять эндоскопическое ультразвуковое исследование при планировании местного иссечения раннего рака и ворсинчатых опухолей ободочной кишки [28, 29].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

- Рекомендуется оценивать резектабельность метастазов в печени по данным МРТ брюшной полости с внутривенным контрастированием или компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. Рекомендуется выполнять МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием при планировании резекции печени в случаях, когда КТ с внутривенным контрастированием не позволяет в полной мере оценить распространенность процесса в печени [30–32].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: *для оценки резектабельности метастазов колоректального рака в печени предпочтительна МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. У пациентов с противопоказаниями к использованию внутривенного 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 [33]. Пациентам с противопоказаниями к проведению МРТ рекомендуется выполнение КТ с внутривенным контрастированием или ПЭТ-КТ. МРТ обладает наиболее высокой чувствительностью по сравнению с другими диагностическими методами, в особенности в отношении метастазов размером <1 см [32]. Не допускается планирование резекции метастазов на основании только данных УЗИ печени или КТ без внутривенного контрастирования.*

- Рекомендуется выполнять остеосцинтиграфию при подозрении на метастатическое поражение костей скелета [34].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется биопсию лимфатических узлов, подозрительных в отношении метастатических очагов, выполнять под контролем УЗИ или КТ, если их верификация принципиально меняет тактику лечения [35].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется выполнять ПЭТ-КТ при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ, если их подтверждение принципиально меняет тактику лечения [31, 36].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: *мета-анализ рандомизированных исследований по определению необходимости выполнения ПЭТ-КТ для исключения экстрапеченочных метастазов при решении вопроса о необходимости метастазэктомии печени показал, что данный метод обследования меняет тактику лечения у 8 % пациентов и не влияет на общую выживаемость [36].*

- Рекомендуется выполнять лапароскопию при подозрении на диссеминацию опухоли по брюшине, если ее выявление принципиально меняет тактику лечения [37].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 2).

- Рекомендуется выполнять МРТ или КТ головного мозга с внутривенным контрастированием при подозрении на метастатическое поражение головного мозга [12, 35].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.5 Иные диагностические исследования

- Рекомендуется пациентам с подозрением на рак ободочной кишки при сомнительном результате биопсии выполнить взятие биопсийного материала повторно для исключения или подтверждения наличия рака прямой кишки [1].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется пациентам при положительном результате биопсии в заключении указывать гистологический тип опухоли и степень её дифференцировки для определения оптимальной тактики лечения [1].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется пациентам с подозрением на рак ободочной кишки при отрицательном результате биопсии (диагноз новообразования не верифицирован) для определения тактики лечения принимать решение о необходимости выполнения повторной биопсии индивидуально, с учётом наличия признаков злокачественного роста по данным

эндоскопических и рентгенологических методов обследования [1].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется при подготовке к хирургическому лечению в целях выбора алгоритма лечения пациента и оценки его функционального статуса выявлять сопутствующие заболевания у пациента с проведением необходимых диагностических исследований в соответствии с клиническими рекомендациями по данным заболеваниям, состояниям [38].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *проводятся эхокардиография, холтеровское мониторирование сердечной сердечного деятельности ритма, исследование функции внешнего дыхания, УЗИ сосудов шеи и нижних конечностей, консультации вра-ча-кардиолога, врача-эндокринолога, врача-невропатолога и других профильных специалистов.*

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения.

Назначение и применение лекарственных препаратов, указанных в клинических рекомендациях, направлено на обеспечение пациента клинически эффективной и безопасной медицинской помощи, в связи с чем их назначение и применение в конкретной клинической ситуации определяется в соответствии с инструкциями по применению конкретных лекарственных препаратов с реализацией представленных в инструкции мер предосторожности при их применении, также возможна коррекция доз с учетом состояния пациента.

- Рекомендуется рассматривать хирургическое вмешательство как основной метод радикального лечения пациентов раком ободочной кишки или ректосигмоидного отдела толстой кишки [16].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *по показаниям дополнительно проводится адъювантная/неoadъювантная химиотерапия.*

- При раннем раке ободочной кишки 0–I стадии (T_{is} – $T_{1sm1}N_0M_0$) рекомендуется рассмотреть возможность применения органосохраняющих и функционально-щадящих способов лечения (эндоскопическая резекция слизистой оболочки с диссекцией в подслизистом слое) с высокой эффективностью [43, 44].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: при определении тактики лечения следует учитывать факторы прогноза. Предпочтение следует отдавать методике эндоскопической подслизистой диссекции [42]. При выявлении после эндоскопического удаления факторов негативного прогноза выполняют резекцию соответствующего участка ободочной кишки.

Факторы негативного прогноза:

- стадия $\geq G_3$,
- поражение краев резекции,
- лимфатическая, сосудистая или периневральная инвазия,
- IV уровень инвазии (вовлечение подслизистой оболочки толстой кишки), $> pT_{1sm1}$.

Эндоскопическая резекция слизистой оболочки допускается при инвазивных формах рака ободочной кишки (уровни I–III по классификации Haggitt) при отсутствии факторов негативного прогноза. Выявление по данным патолого-анатомического исследования биопсийного материала низкой степени дифференцировки опухоли и/или определение при эндоскопическом исследовании уровня IV по классификации Haggitt и/или глубины инвазии $> iT_{1sm1}$ (при эндоУЗИ) является абсолютным противопоказанием к выполнению эндоскопической резекции слизистой оболочки (требуется удаление сегмента кишки). Наличие инвазивного рака в полипах на широком основании ($\geq T_{1sm1}$) 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 осуществляют дополнительную резекцию соответствующего сегмента кишки. Адьювантная терапия не проводится [45].

- При резектабельном локализованном и местно-распространенном раке ободочной кишки I–III стадий (T_{1sm2} – T_4N_0 – M_0) рекомендуется при отсутствии абсолютных противопоказаний на I-м этапе проводить хирургическое лечение; объем операции определяется локализацией и местным распространением опухоли [46].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- При резектабельном локализованном и местно-распространенном раке ободочной кишки II–III стадий ($T_{1-4}N_{1-2}M_0$, $T_4N_{0-2}M_0$) адьювантную химиотерапию рекомендуется проводить при выявлении поражения регионарных лимфатических узлов, прорастании опухоли серозной оболочки (pT_{4a}), врастании в соседние органы (pT_{4b}) и наличии факторов риска (см. пункт «Адьювантная химиотерапия») [47].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

- При нерезектабельном раке ободочной кишки (T₄N₀₋₂M₀) рекомендуется направлять пациентов в крупные медицинские организации, в которых имеется опыт лечения данной группы пациентов, для повторной оценки возможности удаления опухоли [48].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: при невозможности проведения хирургического лечения в объеме R0–I операции возможны только при высоком риске развития кишечной непроходимости и ограничиваются формированием обходных анастомозов/колостомы/илеостомы. В дальнейшем пациентам показана паллиативная химиотерапия.

- При генерализованном раке ободочной кишки с резектабельными/потенциально резектабельными синхронными метастазами в печени или легких (M_{1a}) рекомендуется при исходной возможности выполнения R0-резекции метастазов рака ободочной кишки в печени или легких, а также при переходе метастатического поражения этих органов в резектабельное состояние в процессе химиотерапевтического лечения проводить резекцию указанных органов с метастазами в объеме R0 [16, 49–51, 125].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

- Рекомендуется тактику лечения всех пациентов с изолированным метастатическим поражением печени/легких на долечebном этапе обсуждать совместно с торакальными хирургами/абдоминальными хирургами/хирургами, специализирующимися на хирургии печени с целью корректной и своевременной оценки резектабельности метастатических очагов [16, 52, 53].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: тактика лечения зависит от исходной резектабельности метастатических очагов. Наилучших результатов возможно добиться при достижении края резекции ≥ 1 мм [49–52]. Операцию в объеме R0 необходимо выполнять, как только метастазы станут резектабельными. Пролонгация химиотерапии может приводить 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 I-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 [54]. Внутриартериальная химиотерапия остается экспериментальным методом и не рекомендована к рутинному применению в I-й линии терапии.

- **При исходно резектабельных метастатических очагах** рекомендуется их хирургическое удаление, при этом в случае функциональной переносимости предпочтение отдается одномоментным хирургическим вмешательствам [16, 49–52].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

- **При исходно резектабельных метастатических очагах** после успешного проведения резекции в объеме R0 или R1 рекомендуется проведение адъювантной химиотерапии (6 мес. лечения по схеме FOLFOX, XELOX, применение фторпиримидинов в монорежиме) [54, 55].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: *альтернативой немедленному хирургическому лечению является проведение периоперационной системной химиотерапии (FOLFOX, XELOX). Данный вариант стратегии выбирается при высоком риске прогрессирования заболевания (например, высоком риске по классификации Fong или любой другой). После 4–6 циклов выполняется одновременное или последовательное удаление метастазов и первичной опухоли, а после операции продолжается проводимая ранее химиотерапия до достижения суммарной продолжительности 6 мес. Добавление моноклональных антител к химиотерапии при резектабельных метастазах в печень не показано, так как оно может ухудшить отдаленные результаты [51, 53].*

- **При потенциально резектабельных метастатических очагах** рекомендуется проведение максимально активной химиотерапии, цель которой – достижение объективного эффекта и переход нерезектабельных метастазов в резектабельные (FOLFOX, XELOX или FOLFIRI, XELIRI, FOLFOXIRI) [16, 42, 54, 57, 58, 111–113].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: *оптимальной опцией для повышения резектабельности является применение «тройной» комбинации FOLFOXIRI [57, 58]. После 4–6 циклов выполняется повторная оценка резектабельности, при отсутствии прогрессирования – одновременное или последовательное удаление метастазов и первичной опухоли. Далее проводится адъювантная химиотерапия по программе FOLFOX или XELOX до достижения суммарной продолжительности 6 мес. (с учетом предоперационной химиотерапии). В случае прогрессирования метастатических очагов или невозможности их удаления лечение проводят в соответствии с принципами, которые указаны в пункте, описывающем лечение пациентов с нерезектабельными метастазами [16].*

- **При потенциально резектабельных метастатических очагах** в случае отсутствия мутации *RAS* и *BRAF* рекомендуется рассмотреть добавление к режимам химиотерапии FOLFIRI, или FOLFOX, или FOLFOXIRI цетуксимаба** или панитумумаба** независимо от локализации первичной опухоли [16, 39-42, 57].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **При потенциально резектабельных метастатических очагах при наличии мутации *RAS*** рекомендовано рассмотреть добавление бевацизумаба** к любому из указанных выше режимов химиотерапии независимо от локализации первичной опухоли [16, 39, 42, 59].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **При потенциально резектабельных метастатических очагах при наличии мутации *BRAF*** рекомендован режима химиотерапии FOLFOXIRI с применением моноклональных антител (МКА) (бевацизумаба** или цетуксимаба** или панитумумаба**) [16, 57, 58].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: в случае назначения таргетных препаратов после перехода метастазов в резектабельное состояние и выполнения R0-резекции метастатических очагов проводится химиотерапия до достижения суммарной продолжительности 6 мес. Цетуксимаб**, панитумумаб**, бевацизумаб** и иринотекан** следует в послеоперационном периоде отменить.

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

- **При генерализованном раке ободочной кишки с незаректабельными синхронными метастазами** рекомендуется применение комбинаций химиопрепаратов (FOLFOX, XELOX, XELIRI, FOLFIRI, FOLFOXIRI) с или без добавлением таргетных препаратов (цетуксимаб**, панитумумаб**, бевацизумаб**) [16].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: 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 [16, 40, 42]. 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 нерезектабельных метастазов в резектабельные. В процессе химиотерапии каждые 1,5–2 мес. проводится повторная оценка резектабельности.

Различные методы эмболизации печеночной артерии, внутриартериальная химиотерапия 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 резектабельное состояние, подлежат паллиативному лекарственному лечению (см. раздел 3.3).

- **В случае метакронных резектабельных или потенциально резектабельных метастазов рака ободочной кишки в печени или легких** рекомендуется выполнять операцию с адъювантной химиотерапией в течение 6 мес. (FOLFOX или XELOX) или периоперационную химиотерапию FOLFOX или XELOX (в течение 3 мес. до операции и 3 мес. после нее), если ранее адъювантная химиотерапия не проводилась или с момента ее окончания прошло более 12 мес. В остальном лечение проводят в соответствии с принципами, описанными выше [16, 55, 56].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **При функционально-неоперабельном раке ободочной кишки** (на фоне тяжелой сопутствующей патологии) рекомендуется проведение паллиативного противоопухолевого лекарственного лечения либо симптоматической терапии (см. раздел 3.3). Возможно стентирование опухоли или формирование разгрузочной кишечной стомы [60, 114, 115].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: *риск, связанный с проведением операции, превышает риск, связанный с прогрессированием онкологического заболевания. Решение о наличии противопоказаний к хирургическому лечению может приниматься только на консилиуме с участием хирурга, терапевта, анестезиолога, реаниматолога.*

- **При рецидиве рака ободочной кишки** рекомендовано рассмотреть возможность повторного хирургического лечения [61, 62]; при невозможности проведения повторного хирургического лечения рекомендована системная химиотерапия (см. раздел 3.3).

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: в сложных клинических случаях лечебную тактику определяют на мультидисциплинарном консилиуме с участием проктолога, абдоминального хирурга, врача-радиотерапевт и онколога на основании результатов дооперационного обследования с определением клинической стадии заболевания.

3.1 Хирургическое лечение

- Эндоскопическое лечение раннего рака ободочной кишки рекомендуется 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 [16, 29].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: противопоказания:

- низкодифференцированная или слизистая аденокарцинома;
- лимфоваскулярная инвазия;
- стадия $>uT1sm1$;

Возможные варианты:

- * эндоскопическая полипэктомия;
- * эндоскопическая подслизистая резекция.

Наиболее частые осложнения – болевой синдром, кровотечение, перфорация.

Следует учитывать, что при последующем патологоанатомическом исследовании материала эндоскопически резецированного раннего рака ободочной кишки будут выявлены пациенты, которым потребуются резекция соответствующего участка толстой кишки, например стадия $>pT1sm1$, или поражение краев резекции)

- Не рекомендуется рутинная механическая подготовка кишечника [63].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: в приведенных в списке литературы исследованиях установлено, что механическая подготовка кишечника не влияла на частоту осложнений, однако она может выполняться по усмотрению оперирующего хирурга [63].

- Рекомендуется при технической доступности и наличии хирургической бригады соответствующей квалификации проводить хирургическое лечение рака ободочной кишки с использованием лапароскопического доступа [29, 64-67, 116].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: 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 [64–67]. Диссекция должна осуществляться вдоль эмбриональных (фасциальных) слоев со стремлением к обеспечению целостности фасции мезоколона.

- Рекомендуется при локализации опухоли в слепой, восходящей ободочной кишке, печеночном изгибе ободочной кишки, проксимальной трети поперечной ободочной кишки выполнять 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* [64–67].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется при локализации опухоли в средней трети поперечной ободочной кишки решение об объеме хирургического вмешательства принимать 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 предпочтительный объем – субтотальная колэктомия [62–65].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется при локализации опухоли в дистальной трети поперечной ободочной кишки, селезеночном изгибе ободочной кишки, нисходящей ободочной кишке, проксимальной трети сигмовидной кишки выполнять левостороннюю гемиколэктомию или расширенную левостороннюю гемиколэктомию с лигированием *a. colica sinistra* у места отхождения, а также левой ветви *a. colica media* либо самой *a. colica media* у места отхождения [64–67].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется при локализации опухоли в средней трети сигмовидной кишки выполнять резекцию сигмовидной кишки или операцию типа Гартмана (при наличии противопоказаний к формированию первичного анастомоза) с лигированием нижней брыжеечной артерии [64–67].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется при локализации опухоли в дистальной трети сигмовидной кишки выполнять 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 [64–67].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется соблюдение края резекции ≥ 10 см от опухоли при операциях по поводу рака ободочной кишки, ≥ 5 см – при операциях по поводу рака дистальной трети сигмовидной кишки и ректосигмоидного отдела толстой кишки [64–67].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Комментарии:** необходимо учитывать тот факт, что объем оперативного вмешательства не должен различаться при экстренном и плановом хирургическом лечении рака ободочной кишки, 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, рекомендуется проводить симптоматическую операцию (формирование кишечной стомы или обходного анастомоза) с последующим направлением пациента на плановое хирургическое лечение в специализированную клинику. При локализации опухоли в слепой, восходящей ободочной кишке, печеночном изгибе ободочной кишки, проксимальной трети поперечной ободочной кишки допустимо формирование первичного анастомоза [68, 69].

- При проведении экстренного хирургического лечения по поводу рака левых отделов толстой кишки рекомендуется выполнение операций Микулича, типа Гартмана. Допустимо формирование первичного анастомоза после декомпрессии кишки [70].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).

3.2 Адьювантная химиотерапия

- Рекомендуется выполнить оценку факторов риска прогрессирования у пациентов со II стадией заболевания с целью определения прогноза и выбора адьювантного лечения [47].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендовано назначать адьювантную химиотерапию пациентам с раком pT₄N₀ или pT_{1–4}N⁺, а также она может быть рекомендована пациентам с раком ободочной кишки pT₃N₀M₀

и факторами негативного прогноза (низкой степенью дифференцировки, лимфоваскулярной/периневральной инвазией, при проведении операции в условиях кишечной непроходимости/перитонита, при операции с неадекватным объемом лимфодиссекции (если изучено <12 лимфатических узлов), tumor-budding, РЭА >2,35 после операции) [47].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *необходимо определение микросателлитных повторов ДНК в биопсийном (операционном) материале методом ПЦР - MSI при II стадии болезни с целью определения показаний к проведению адъювантной химиотерапии [47, 71, 72]*

- При раке ободочной кишки $pT_3N_0M_0$ с единственным фактором негативного прогноза при неизвестном уровне MSI или микросателлитной стабильности (MSS) рекомендуется проведение адъювантной химиотерапии аналогами пиримидина в монорежиме в течение 6 мес. или по схеме XELOX (расшифровка схем представлена в таблицах 3-6) в течение 3 мес. При MSI-H в случае $pT_3N_0M_0$ рекомендуется наблюдение. При отсутствии MSI-H в сочетании с 2 и более неблагоприятными факторами прогноза рекомендуется адъювантная химиотерапия по схеме XELOX в течение 3 мес. или по схеме FOLFOX в течение 6 мес. [12, 47, 71, 72].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- При раке ободочной кишки $pT_4N_0M_0$ вне зависимости от уровня MSI рекомендуется проведение адъювантной химиотерапии по схеме XELOX в течение 3 мес. или по схеме FOLFOX в течение 6 мес с целью снижения риска прогрессирования заболевания. [73].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 2).

- Рекомендуется пациентам с $pT_{1-3}N_1M_0$ стадией рака ободочной кишки проводить адъювантную химиотерапию по схеме XELOX в течение 3 месяцев, либо по схеме FOLFOX в течение 6 месяцев с целью снижения риска прогрессирования заболевания [73].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: по результатам объединенного анализа 6 рандомизированных исследований, 3-месячная терапия по схеме XELOX (но не FOLFOX) обладает не меньшей эффективностью в отношении 3-летней выживаемости без признаков болезни, чем 6-месячная [73].

- При pN_2 или pT_4N_1 раке ободочной кишки рекомендуется проведение адъювантной химиотерапии по схеме XELOX или FOLFOX в течение 6 мес с целью снижения риска прогрессирования заболевания. [73].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: 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. 3). При развитии в процессе химиотерапии симптомов полинейропатии II степени рекомендуется отмена оксалиплатина** и продолжение монотерапии аналогами пиримидина. В адъювантной терапии колоректального рака не должны применяться иринотекан** и таргетные препараты, в частности бевацизумаб** и цетуксимаб**, панитумумаб**, афлиберцепт**, регорафениб** [74, 75].

Таблица 3 – Режимы применения оксалиплатина и аналогами пиримидина в лечении колоректального рака**

Режим	Схема
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 ч 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 [126]
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 недель с последующим 2-недельным перерывом

3.3 Паллиативная химиотерапия

- Рекомендуется у отдельных пациентов с малосимптомным процессом (критерии оценки по шкале ECOG (ECOG) (Приложение Г4) 0–1) при невозможности назначения в терапии 1-й линии иринотекана** или оксалиплатина** назначать в качестве 1-й линии монотерапию аналогами пиримидина (табл. 4). При прогрессировании заболевания рекомендуется рассмотреть возможность добавления к режиму оксалиплатина**, а в 3-й линии – иринотекана** в редуцированных дозах [16, 76–78].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Таблица 4 – Режимы применения аналогов пиримидина в лечении колоректального рака

Режим	Схема
<i>Модифицированный LV5FU2 (модифицированный режим De Gramont)</i>	<i>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). Начало очередного курса на 15-й день</i>
<i>Капецитабин**</i>	<i>2000–2500 мг/м² в сутки внутрь в 1–14-й дни. Начало очередного курса на 22-й день</i>

- Пациентам с удовлетворительным соматическим статусом рекомендуются и другие возможные варианты 1-й линии химиотерапии – применение двойных комбинаций препаратов (расшифровка схем представлена в таблицах 3-6) FOLFOX, XELOX или XELIRI, FOLFIRI, FOLFOXIRI) на протяжении не менее 3–4 мес. с последующей возможной поддерживающей терапией аналогами пиримидина [16, 79].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: 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 рекомендуется 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 [16, 79].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: если после 1-й линии терапии опухолевый процесс прогрессирует, 2-я линия терапии может быть назначена пациентам с удовлетворительным общим статусом (ECOG ≤ 2). При резистентности к режиму FOLFOX (XELOX) в качестве 2-й линии обычно назначают режим FOLFIRI/XELIRI или монотерапию иринотеканом**, при резистентности к иринотекану** в 1-й линии в режиме FOLFIRI – FOLFOX/XELOX (см. табл. 3, 5) [80]. В случае химиорезистентной опухоли (если заболевание прогрессирует в ходе терапии или ближайшее время после окончания терапии с включением иринотекана**, оксалиплатина** и аналоги пиримидина) проведение дальнейшей химиотерапии не показано. Если прогрессирование заболевания наблюдается в ходе адъювантной химиотерапии или в течение 12 мес. после нее, оптимальным вариантом

1-й линии терапии будет режим с применением иринотекана** (FOLFIRI/XELIRI), который, по результатам поданализов рандомизированных исследований, дает лучшие результаты в сравнении с режимом FOLFOX или FOLFOXIRI.

Таблица 5 – Режимы с применением иринотекана и таргетной и иммунотерапии в лечении колоректального рака**

Режим	Схема
<i>FOLFIRI</i>	<i>Иринотекан** 180 мг/м² в виде 90-минутной инфузии в 1-й день, кальция фолинат** 400 мг/м² в/в в течение 2 ч с последующим болюсным введением фторурацила** 400 мг/м² в/в струйно и 46-часовой инфузией фторурацила** 2400 мг/м² (по 1200 мг/м² в сутки). Начало очередного курса на 15-й день</i>
<i>FOLFOXIRI*</i>	<i>#Иринотекан** 165 мг/м² в виде 90-минутной инфузии в 1-й день, оксалиплатин** 85 мг/м² в виде 2-часовой инфузии в 1-й день, кальция фолинат** 200 мг/м² в/в в течение 2 ч с последующей 46-часовой инфузией фторурацила** 3200 мг/м² [127]. Начало очередного курса на 15-й день</i>
<i>XELIRI*</i>	<i>Иринотекан** 180–200 мг/м² в 1-й день, #капецитабин** 1600–1800 мг/м² в сутки в 1–14-й дни. Начало очередного курса на 22-й день [128]</i>
<i>#Иринотекан**</i>	<i>250–300 мг/м² в 1-й день. Начало очередного курса на 22-й день [126]</i>
<i>Бевацизумаб**</i>	<i>7,5 мг/кг в виде 90–60–30-минутной инфузии каждые 3 недели или 5 мг/кг каждые 2 недели (в зависимости от применяемого режима химиотерапии может применяться с любым режимом химиотерапии метастатического рака толстой кишки)</i>
<i>Афлиберцепт**</i>	<i>4 мг/кг в виде 1-часовой инфузии каждые 2 недели (вместе с режимом FOLFIRI во 2-й линии терапии)</i>
<i>Цетуксимаб**</i>	<i>400 мг/м² в виде 1-часовой инфузии в 1-й день, далее по 250 мг/м² 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/м² в/в капельно 1 раз в 2 недели [129]</i>
<i>Панитумумаб**</i>	<i>6 мг/кг в виде 1-часовой инфузии каждые 2 недели (может применяться в монорежиме, в комбинации с иринотеканом**, с режимами De Gramont, FOLFOX, FOLFIRI и FOLFOXIRI при метастатическом раке толстой кишки)</i>
<i>Рамуцирумаб**</i>	<i>8 мг/кг в виде 1-часовой инфузии каждые 2 недели (вместе с режимом FOLFIRI во 2-й линии терапии)</i>

#Регорафениб**	160 мг 1 раз в день р. о. в 1–21-й дни, 1 неделя перерыва (соотв. инструкции) или 80 мг в сутки внутрь – 1-я неделя, 120 мг в сутки внутрь – 2-я неделя, 160 мг в сутки внутрь – 3-я неделя, затем – 1 неделя перерыва. Эскалация дозы возможна только при удовлетворительной переносимости препарата [130]
#Пембролизумаб**	200 мг в/в капельно 30 мин каждые 3 недели (только при MSI-H)[82]
#Ниволумаб**	3 мг/кг в/в капельно 30 мин каждые 2 недели (только при MSI-H)[83]
#Ниволумаб** + #ипилимумаб**	#Ниволумаб** 3 мг/кг в/в капельно 30 мин каждые 3 недели и #ипилимумаб** 1 мг/кг в/в капельно 30 мин 1 раз в 3 недели (4 введения, в дальнейшем продолжается монотерапия ниволумабом** 240 мг в/в капельно 1 раз в 2 недели (только при MSI-H) [84]
* Режим характеризуется более высокой, чем FOLFIRI, частотой развития диареи. Возможность проведения химиотерапии в сочетании с таргетной терапией в соответствии с рекомендациями определяется доступностью лекарственных препаратов	

- Ослабленным пациентам с ECOG >2 рекомендуется малотоксичная монокимиотерапия аналогами пиримидина или симптоматическая терапия [16].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется к вышеперечисленным режимам при неоперабельном генерализованном раке толстой кишки рассмотреть добавление МКА: бевацизумаба**, цетуксимаба** или панитумумаба**, что увеличивает продолжительность жизни [16, 81, 117].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: в режиме монотерапии бевацизумаб** малоэффективен. Рекомендуется продолжение терапии бевацизумабом** с аналогами пиримидина до прогрессирования заболевания. В случае прогрессирования возможно продолжение применения бевацизумаба** со сменой режима. На сегодняшний день неизвестны клинические или молекулярные факторы, предсказывающие эффективность бевацизумаба**. Наибольшую активность бевацизумаб** демонстрирует в 1-й и 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 назначение других антиангиогенных моноклональных антител – афлиберцепта** или рамуцирумаба**, которые применяются только в сочетании с режимом FOLFIRI. В отличие от бевацизумаба**, цетуксимаб** или панитумумаб**

активны как в режиме монотерапии, так и в комбинации с химиотерапией, 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 панитумумаба** 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 химиотерапии – увеличение продолжительности жизни, уменьшение симптомов болезни и улучшение качества жизни. Пациенты, получившие все 3 активных химиопрепарата (иринотекан**, оксалиплатин** и аналоги пиримидина), имеют достоверно большую продолжительность жизни. При этом неважно, за сколько линий терапии это удастся реализовать. До сих пор 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 химиотерапии с применением бевацизумаба** поддерживающая терапия бевацизумабом** и аналогами пиримидина должна проводиться до появления признаков прогрессирования болезни или неприемлемой токсичности. При использовании комбинации химиотерапии с цетуксимабом** или панитумумабом** также рекомендуется поддерживающая терапия комбинацией инфузий кальция фолината**, фторурацила** и цетуксимаба** или панитумумаба** или монотерапия моноклональными антителами до прогрессирования заболевания [26].

У пациентов с прогрессированием заболевания при применении оксалиплатина**, иринотекана** и аналогов пиримидина, бевацизумаба** и цетуксимаба** или панитумумаба** (по показаниям) возможно назначение регорафениба**. В случае низкого функционального статуса пациента начальная доза регорафениба** может быть снижена в 1-м курсе. Проведенные исследования показали, что возможно проводить терапию #регорафенибом** в режиме: 80 мг в сутки внутрь – 1-я неделя, 120 мг в сутки внутрь – 2-я неделя, 160 мг в сутки внутрь – 3-я неделя, затем 1 неделя 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 #ипилиумаба**. Последний вариант характеризуется большей частотой получения объективного ответа, однако данные о сравнении отдаленных параметров выживаемости в научной литературе не представлены [82–84].

- Рекомендуется при мутации в гене *BRAF* в качестве 1-й линии при удовлетворительном состоянии пациента и при отсутствии противопоказаний назначать режим FOLFOXIRI в комбинации с применением МКА бевацизумаба** [58].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: при прогрессировании заболевания в ходе 1-й линии терапии при мутации в гене *BRAF* возможно назначение режима FOLFIRI с использованием афлиберцепта**/бевацизумаба**/рамуцирумаба** [85] или комбинации цетуксимаба** или панитумумаба** с #вемурафенибом**/#добрафенибом** и #траметинибом** [86, 87] (табл. 6).

Таблица 6 – Режимы применения препаратов во 2-й и последующих линиях терапии колоректального рака с мутацией в гене *BRAF*

Режим	Схема
<i>FOLFIRI</i>	<i>Иринотекан** 180 мг/м² в виде 90-минутной инфузии в 1-й день, кальция фолинат** 400 мг/м² в/в в течение 2 ч с последующим болюсным введением фторурацила** 400 мг/м² в/в струйно и 46-часовой инфузией #фторурацила** 2400 мг/м² (по 1200 мг/м² 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</i>
<i>Иринотекан** + BRAF + цетуксимаб**</i>	<i>Иринотекан** 180 мг/м² 90-минутная инфузия в 1-й день, цетуксимаб** 400 мг/м² в/в капельно 1-й день, затем по 250 мг/м² в/в капельно еженедельно с 8-го дня, #вемурафениб** 960 мг внутрь 2 раза в день ежедневно[86]</i>
<i>BRAF + MEK + панитумумаб**</i>	<i>#Добрафениб** 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 [87]</i>
<i>Возможность проведения химиотерапии в сочетании с таргетной терапией в соответствии с рекомендациями определяется доступностью лекарственных препаратов</i>	

- Рекомендовано выполнение инфузий фторурацила** через центральный венозный доступ (если пациенту проводится 46 часовая в/в инфузия фторурацила**) [88].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

3.4 Симптоматическая терапия

- Пациентам с острым кровотечением рекомендуется выполнить срочное эндоскопическое исследование органов желудочно-кишечного тракта, системную гемостатическую терапию. В зависимости от результатов исследования производят эндоскопическую остановку кровотечения. При невозможности/неэффективности эндоскопического гемостаза проводится экстренное хирургическое вмешательство [89].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- При опухолевом стенозе рекомендуется эндоскопическое стентирование зоны опухолевого стеноза или оперативное лечение [89, 90].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- В лечении хронического болевого синдрома рекомендуется проведение дистанционной лучевой терапии, медикаментозной терапии, локорегионарной анестезии в зависимости от причины болевого синдрома [89].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- При лечении асцита рекомендуется рассмотреть возможность применения лапароцентеза [91].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: 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 рака ободочной кишки меры, направленные на облегчение основных симптомов, способствуют увеличению продолжительности жизни.

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации.

- Во время предреабилитации рекомендовано проведение лечебной физкультуры (ЛФК), психологической и нутритивной поддержки, информирования пациентов [92-95].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: программа комплексной преабилитации у пациентов с колоректальным раком, в которую входят занятия ЛФК дома (комплекс физической нагрузки средней интенсивности, включающей в себя как аэробную, так и анаэробную нагрузку), консультирование по питанию, работа с психологом на преодоление тревоги и депрессии (начинается за 28 дней до операции и продолжается в течение 8 недель после), значительно улучшает качество жизни в послеоперационном периоде. Психологическая преабилитация, использующая методики, направленные на работу со стрессом (методики релаксации, формирование позитивного настроения) в течение 40–60 мин 6 дней в неделю, начинающаяся за 5 дней до операции и продолжающаяся 30 дней после нее, значительно улучшает качество жизни.

- Рекомендуется применять тактики реабилитации fast track («быстрый путь») и ERAS (early rehabilitation after surgery – ранняя реабилитация после операции), предполагающие комплексное обезболивание, раннее энтеральное питание, отказ от рутинного применения зондов и дренажей, раннюю мобилизацию (активизацию и вертикализацию) пациентов уже с 1–2-х суток после операции [96].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: применение побудительной спирометрии, подъем головного конца кровати, раннее начало дыхательной гимнастики и ранняя активизация пациентов помогает профилактике застойных явлений в легких в послеоперационном периоде [97].

Для профилактики снижения мышечной массы, легочных и тромботических осложнений показано пребывание в кровати 2 ч до операции и не более 6 ч после нее. Дыхательная гимнастика начинается сразу после нормализации сознания пациента после операции. Тактике дыхательной гимнастики в послеоперационном периоде пациента обучают до операции. После оперативного лечения у пациентов колоректальным раком рекомендовано выполнение диафрагмального дыхания, которое способствует улучшению циркуляции лимфы в организме и позволяет вентилировать нижние доли легких, которые при грудном типе дыхания обычно наполняются воздухом недостаточно.

- Во время 2-го этапа реабилитации лечение синдрома передней резекции прямой кишки рекомендуется проводить функционального обследования, включающего применение методик измерения сокращения прямой кишки и сфинктера ануса (аноректальной зоны)[98-101, 118, 119].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: при данном синдроме рекомендованы выполнение комплекса упражнений для укрепления мышц тазового дна, biofeedback-терапия, тиббиальная нейромодуляция, электростимуляция мышц тазового дна и промежности [98–101]. При нарушении мочеиспускания и при эректильной дисфункции показаны упражнения для укрепления мышц тазового дна, biofeedback-терапия, тиббиальная нейромодуляция, электростимуляция мышц тазового дна и промежности. При возникновении лимфедемы нижних конечностей следует проводить полную противоотечную терапию, включающую мануальный лимфодренаж, ношение компрессионного трикотажа, выполнение комплекса ЛФК, уход за кожей. При возникновении лимфедемы нижних конечностей также нужно назначить перемежающую пневмокомпрессию конечностей в сочетании с полной противоотечной терапией, низкоинтенсивную лазеротерапию в сочетании с полной противоотечной терапией, электротерапию в сочетании с полной противоотечной терапией, низкочастотную магнитотерапию в сочетании с полной противоотечной терапией, глубокую осцилляцию (массаж переменным электрическим полем) в сочетании с полной противоотечной терапией.

- Во время проведения химиотерапии рекомендуется выполнение комплекса ЛФК, применение методик релаксации, включающих диафрагмальное дыхание и прогрессирующую мышечную релаксацию, рассмотреть возможность назначения курса массажа [102–104].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: объем и интенсивность ЛФК подбирается индивидуально исходя из степени слабости (легкая, средняя, тяжелая). При улучшении общего состояния возможно увеличить интенсивность ЛФК. Рекомендуется сочетание аэробной нагрузки и силовой.

- Во время 3-го этапа реабилитации рекомендовано ведение активного образа жизни, выполнение комплексов ЛФК после комбинированного лечения рака ободочной кишки [105–109].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: выполнение комплекса ЛФК пациентами с рецидивом рака снижает риск общей смертности на 29 %. Выполнение комплекса ЛФК и физическая активность

пациентов с диссеминированным опухолевым процессом уменьшает слабость, увеличивает мобильность, снижает уровень депрессии и улучшает качество жизни.

- Не рекомендуется ограничивать пациентов с раком толстой кишки в применении методов реабилитации с включением курортологического лечения в отсутствие данных за негативное их влияние на здоровье .

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: в настоящее время *отсутствуют какие-либо данные, в том числе опубликованные исследования, о повышении риска прогрессирования опухолевого процесса при использовании данных методов реабилитации.*

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.

- Рекомендуется соблюдать следующую периодичность и использовать следующие методы наблюдения после завершения лечения по поводу рака толстой кишки: в первые 1–2 года физикальный осмотр и сбор жалоб – каждые 3–6 мес., через 3–5 лет с момента операции – 1 раз в 6–12 мес. Через 5 лет и более с момента операции визиты проводятся ежегодно или при появлении жалоб. Объем обследования:
 1. Анамнез и физикальное обследование.
 2. Исследование уровня РЭА в крови каждые 3 мес. в первые 2 года и далее каждые 6 мес. в последующие 3 года (если РЭА был исходно повышен).
 3. Колоноскопия через 1 и 3 года после резекции первичной опухоли, далее каждые 5 лет для выявления метастатической опухоли или удаления обнаруженных полипов толстой кишки. При выявлении полипов колоноскопия выполняется ежегодно (В). В случае если до начала лечения колоноскопия не была выполнена по причине стенозирующей опухоли, ее производят в течение 3–6 мес. после резекции.
 4. УЗИ органов брюшной полости и малого таза (комплексное) каждые 3–6 мес. в зависимости от риска прогрессирования.
 5. Рентгенография легких или прицельная рентгенография органов грудной клетки каждые 12 мес.
 6. КТ органов грудной и брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием однократно через 12–18 мес. после операции (Приложение приложение Д) [16, 59, 120].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: задачей наблюдения является раннее выявление прогрессирования заболевания с целью раннего начала химиотерапии или хирургического лечения резектабельных метастатических очагов, рецидивных опухолей, а также выявление метакронных опухолей ободочной кишки. Профилактику и лечение осложнений, вызванных системным противоопухолевым лечением и лучевой терапией, целесообразно проводить по соответствующим рекомендациям

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

6. Организация оказания медицинской помощи.

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 25.05.2019) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» организуется и оказывается:

- 1) в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти;
- 2) в соответствии с порядком оказания помощи по профилю «онкология», обязательным для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями;
- 3) на основе настоящих клинических рекомендаций;
- 4) с учетом стандартов медицинской помощи, утвержденных уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачом-онкологом и иными врачами-специалистами в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, первичном онкологическом отделении, поликлиническом отделении онкологического диспансера.

При выявлении у пациента рака ободочной кишки и ректосигмоидного отдела или подозрении на него врачи-терапевты, врачи-терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-специалисты, средние медицинские работники в установленном порядке направляют пациента на консультацию в центр амбулаторной онкологической помощи либо в первичный онкологический кабинет, первичное онкологическое отделение медицинской организации для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи.

Консультация в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, первичном онкологическом отделении медицинской организации должна быть проведена не позднее 5 рабочих дней с даты выдачи направления на консультацию. Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (в случае отсутствия центра амбулаторной онкологической помощи врач-онколог первичного онкологического кабинета или первичного онкологического отделения) организует взятие биопсийного (операционного) материала, а также организует выполнение иных диагностических исследований, необходимых для установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания.

В случае невозможности взятия в медицинской организации, в составе которой организован центр амбулаторной онкологической помощи (первичный онкологический кабинет, первичное онкологическое отделение), биопсийного (операционного) материала, проведения иных диагностических исследований пациент направляется лечащим врачом в онкологический диспансер или в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями.

Срок выполнения патологоанатомических исследований, необходимых для гистологической верификации злокачественного новообразования, не должен превышать 15 рабочих дней с даты поступления биопсийного (операционного) материала в патолого-анатомическое бюро (отделение).

При выявлении рака ободочной кишки и ректосигмоидного отдела или подозрении на него в ходе оказания скорой медицинской помощи пациента переводят или направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, для определения тактики ведения и необходимости применения дополнительно других методов специализированного противоопухолевого лечения.

Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (первичного онкологического кабинета, первичного онкологического отделения) направляет пациента в онкологический диспансер или в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания, врачом-онкологом центра амбулаторной онкологической помощи, первичного онкологического кабинета или первичного онкологического отделения) и оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Срок начала оказания специализированной, за исключением высокотехнологичной, медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями в медицинской

организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, не должен превышать 14 календарных дней с даты гистологической верификации злокачественного новообразования или 14 календарных дней с даты установления предварительного диагноза рака ободочной кишки и ректосигмоидного отдела (в случае отсутствия медицинских показаний к проведению патолого-анатомических исследований в амбулаторных условиях).

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается врачами-онкологами, врачами-радиотерапевтами в онкологическом диспансере или в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь пациентам с раком ободочной кишки и ректосигмоидного отдела, имеющих лицензию, необходимую материально-техническую базу, сертифицированных специалистов, в стационарных условиях и условиях дневного стационара и включает в себя профилактику, диагностику, лечение онкологических заболеваний, требующих использования специальных методов и сложных уникальных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

В медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с раком ободочной кишки и ректосигмоидного отдела, тактика медицинского обследования и лечения устанавливается консилиумом врачей-онкологов и врачей-радиотерапевтов с привлечением при необходимости других врачей-специалистов. Решение консилиума врачей оформляется протоколом, подписывается участниками консилиума врачей и вносится в медицинскую документацию пациента.

Показания к госпитализации в круглосуточный или дневной стационар медицинской организации, оказывающей специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь по профилю «онкология» определяются консилиумом врачей-онкологов и врачей-радиотерапевтов с привлечением при необходимости других врачей-специалистов.

Показаниями к госпитализации в медицинскую организацию в экстренной или неотложной форме являются:

- 1) наличие осложнений рака ободочной кишки и ректосигмоидного отдела, требующих оказания специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме;
- 2) наличие осложнений лечения (хирургическое вмешательство, лучевая терапия, лекарственная терапия и т. д.) рака ободочной кишки и ректосигмоидного отдела.

Показаниями к госпитализации в медицинскую организацию в плановой форме являются:

1) необходимость выполнения сложных интервенционных диагностических медицинских вмешательств, требующих последующего наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара;

2) наличие показаний к специализированному противоопухолевому лечению (хирургическому вмешательству, лучевой терапии, в том числе контактной, дистанционной и лучевой терапии других видов, лекарственной терапии и др.), требующему наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара.

Рекомендуется перед операцией у всех пациентов раком ободочной кишки получить информированное согласие на проведение хирургического вмешательства и формирование колостомы (даже если это не входит в план операции) [33, 110].

Показаниями к выписке пациента из медицинской организации являются:

1) завершение курса лечения или одного из этапов оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи, в условиях круглосуточного или дневного стационара при условии отсутствия осложнений лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;

2) отказ пациента или его законного представителя от специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара, установленной консилиумом медицинской организации, оказывающей онкологическую помощь, при условии отсутствия осложнений основного заболевания и/или лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;

3) необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи.

Заключение о целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую организацию составляется после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или предварительного осмотра пациента врачами специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Дополнительной информации нет.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№ п/п	Критерии качества	Выполнено
1.	Выполнение патолого-анатомического исследования биопсийного материала для морфологической верификации диагноза до начала лечения, за исключением случаев экстренной хирургии	да/нет
2.	Выполнена оценка факторов риска прогрессирования у пациентов со II стадией заболевания	да/нет
3.	Назначен тест на определение микросателлитных повторов ДНК в биопсийном (операционном) материале методом ПЦР (MSI) при II стадии болезни	да/нет
4.	Выполнено определение генов RAS (при метастатической болезни)	да/нет
5.	Выполнена консультация хирурга, специализирующегося на хирургии печени перед началом 1-го курса химиотерапии (если пациенту показано проведение химиотерапии и/или таргетной терапии при поражении метастазами только печени)	да/нет
6.	Выполнены инфузии фторурацила** через центральный венозный доступ (если пациенту проводится 46-часовая в/в инфузия фторурацила**)	да/нет
7.	Выполнено патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала и/или иммуногистохимическое исследование при выполнении патолого-анатомического исследования препарата удаленных тканей (при хирургическом вмешательстве)	да/нет
8.	Выполнен 1-й курс адъювантной химиотерапии не позднее 60 дней с момента хирургического вмешательства (при проведении адъювантной химиотерапии и отсутствии медицинских противопоказаний)	да/нет
9.	Выполнена тотальная колоноскопия, или ирригоскопия, или компьютерно-томографическая колоноскопия при невозможности выполнения тотальной колоноскопии до операции или в течение 3 мес. после операции	да/нет
10.	Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) и забрюшинного пространства, и/или компьютерная томография органов брюшной полости, и/или магнитно-резонансная томография органов брюшной полости (при установлении диагноза)	да/нет

№ п/п	Критерии качества	Выполнено
11.	Выполнена рентгенография легких или прицельная рентгенография органов грудной клетки органов грудной клетки и/или компьютерная томография органов грудной клетки (при установлении диагноза)	да/нет
12.	Выполнено исследование уровня раково-эмбрионального антигена в крови (при установлении диагноза)	да/нет

Список литературы

1. Terzić J., Grivennikov S., Karin E., Karin M. Inflammation and colon cancer. *Gastroenterology* 2010;138:2101–14.
2. Johns L.E., Houlston R.S. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2992–3003.
3. Tenesa A., Dunlop M.G. New insights into the aetiology of colorectal cancer from genome-wide association studies. *Nat Rev Genet* 2009;10:353–8.
4. Huxley R.R., Ansary-Moghaddam A., Clifton P. et al. The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: A quantitative overview of the epidemiological evidence. *Int J Cancer* 2009;125:171–80.
5. Watson A.J.M., Collins P.D. Colon cancer: a civilization disorder. *Dig Dis* 2011;29:222–8.
6. Meyerhardt J.A., Catalano P.J., Haller D.G. et al. Impact of diabetes mellitus on outcomes in patients with colon cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:433–40.
7. Hjartaker A., Aagnes B., Røsbahm T.E. et al. Subsite-specific dietary risk factors for colorectal cancer: a review of cohort studies. *J Oncol* 2013;2013:703854.
8. Theodoratou E., Farrington S.M., Tenesa A. et al. Associations between dietary and lifestyle risk factors and colorectal cancer in the Scottish population. *Eur J Cancer Prev* 2014;23:8–17.
9. Rasool S., Kadla S. A., Rasool V., Ganai B.A. A comparative overview of general risk factors associated with the incidence of colorectal cancer. *Tumor Biol* 2013;34:2469–76.
10. Esposito K., Chiodini P., Capuano A. et al. Colorectal cancer association with metabolic syndrome and its components: a systematic review with meta-analysis. *Endocrine* 2013;44:634–47.
11. Larsson S.C., Orsini N., Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1679–87.
12. Raskov H., Pommergaard H. C., Burcharth J., Rosenberg J. Colorectal carcinogenesis – update and perspectives. *World J Gastroenterol* 2014;20:18151–64.
13. Donohoe C., O’Farrell N., Doyle S., Reynolds J. The role of obesity in gastrointestinal cancer: evidence and opinion. *Therap Adv Gastroenterol* 2014;7:38–50.
14. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2014 г. М.: Издательская группа РОНЦ, 2016. 217 с.
15. Speights V.O., Johnson M.W., Stoltenberg P.H. et al. Colorectal cancer: current trends in initial clinical manifestations. *South Med J* 1991;84(5):575–8.

16. Schmoll H.J., Van Cutsem E., Stein A. et al. ESMO consensus guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012;23:2479–516.
17. Цуканов А.С., Шельгин Ю.А., Фролов С.А. и др. Рекомендации по отбору пациентов для молекулярно-генетической диагностики синдрома Линча. Методические рекомендации. М., 2019.
18. Liu Z., Zhang Y., Niu Y. et al. A systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic serum biomarkers of colorectal cancer. *PLoS One* 2014;9(8):e103910.
19. Langevin JM, Nivatvongs S. The true incidence of synchronous cancer of the large bowel. A prospective study. *Am J Surg* 1984;147(3):330–3.
20. Mulder S.A., Kranse R., Damhuis R.A. et al. Prevalence and prognosis of synchronous colorectal cancer: a Dutch population-based study. *Cancer Epidemiol* 2011;35(5):442–7.
21. Finan P.J., Ritchie J.K., Hawley P.R. Synchronous and ‘early’ metachronous carcinomas of the colon and rectum. *Br J Surg* 1987;74:945–47.
22. Computed tomographic colonography compared with colonoscopy or barium enema for diagnosis of colorectal cancer in older symptomatic patients: two multicentre randomised trials with economic evaluation (the SIGGAR trials). *Health Technol Assess* 2015;19(54):1–134.
23. [Floriani I](#), [Torri V](#), [Rulli E](#), et al. Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. [J Magn Reson Imaging](#). 2010 Jan;31(1):19-31
24. Nordholm-Carstensen A., Wille-Jørgensen P.A., Jørgensen L.N. et al. Indeterminate pulmonary nodules at colorectal cancer staging: a systematic review of predictive parameters for malignancy. *Ann Surg Oncol* 2013;20(12):4022–30.
25. [Sun S](#), [Yang C](#), [Huang Z](#), et al. Diagnostic value of magnetic resonance versus computed tomography colonography for colorectal cancer: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. [Medicine \(Baltimore\)](#). 2018 Jun;97(22):e10883
26. Brown G., Radcliffe A.G., Newcombe R.G. et al. Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. *Br J Surg* 2003;90(3):355–64.
27. Herrmann J., Lerman A., Sandhu N.P. et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc* 2014;89(9):1287–306.
28. Starck M., Bohe M., Simanaitis M., Valentin L. Rectal endosonography can distinguish benign rectal lesions from invasive early rectal cancers. *Colorectal Dis* 2003;(3):246–50.

29. Lee E.J., Lee J.B., Lee S.H. et al. Endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors-- 1,000 colorectal ESD cases: one specialized institute's experiences. *Surg Endosc* 2013;27(1):31–9.
30. Diagnostic value of endorectal ultrasound in preoperative assessment of lymph node involvement in colorectal cancer: A meta-analysis // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2015. – Т. 16. – С. 3485-3491.
31. Choi S.H., Kim S.Y., Park S.H. et al. Diagnostic performance of CT, gadoxetate disodium-enhanced MRI, and PET/CT for the diagnosis of colorectal liver metastasis: systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging* 2018;47:1237–50.
32. Ko Y., Kim J., Park J.K. et al. Limited detection of small (≤ 10 mm) colorectal liver metastasis at preoperative CT in patients undergoing liver resection. *PloS One* 2017;12(12):e0189797.
33. Ribas Y., Hotouras A., Wexner S.D., D'Hoore A. Shared decision-making and informed consent process in rectal cancer treatment: weighing up oncological and functional outcomes. *Colorectal Dis* 2016;18(1):9–12.
34. Roth E.S., Fetzer D.T., Barron B.J. et al. Does colon cancer ever metastasize to bone first? a temporal analysis of colorectal cancer progression. *BMC Cancer* 2009;9:274.
35. Augestad K.M., Bakaki P.M., Rose J. et al. Metastatic spread pattern after curative colorectal cancer surgery. A retrospective, longitudinal analysis. *Cancer Epidemiol* 2015;39(5):734–44.
36. Daza J.F., Solis N.M., Parpia S. et al. A meta-analysis exploring the role of PET and PET-CT in the management of potentially resectable colorectal cancer liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2019;45(8):1341–8.
37. Muntean V., Oniu T., Lungoci C. et al. Staging laparoscopy in digestive cancers. *J Gastrointestin Liver Dis* 2009;18(4):461–7.
38. De Marco M.F., Janssen-Heijnen M.L., van der Heijden L.H., Coebergh J.W. Comorbidity and colorectal cancer according to subsite and stage: a population-based study. *Eur J Cancer* 2000;36(1):95–9.
39. Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тюляндин С.А. Потенциальные предикторы эффективности анти-EGFR-терапии при метастатическом раке толстой кишки. *Онкологическая колопроктология* 2013;(2):21–30.
40. *Khattak M.A., Martin H., Davidson A., Phillips M.* Role of first-line anti-epidermal growth factor receptor therapy compared with anti-vascular endothelial growth factor therapy in advanced colorectal cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Colorectal Cancer*. 2015 Jun;14(2):81-90. doi: 10.1016/j.clcc.2014.12.011

41. Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2015;51(5):587–594.
42. Yoshino T., Arnold D., Taniguchi H. et al. Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol* 2018;29(1):44–70
43. Hurlstone D.P., Cross S.S., Drew K. et al. An evaluation of colorectal endoscopic mucosal resection using high-magnification chromoscopic colonoscopy: a prospective study of 1000 colonoscopies. *Endoscopy* 2004;36(06):491–8.
44. Chiba H., Tachikawa J., Kurihara D. et al. Safety and efficacy of simultaneous colorectal ESD for large synchronous colorectal lesions. *Endosc Int Open* 2017;5(7):E595–602.
45. Lee E.J., Lee J.B., Lee S.H. et al. Endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors--1,000 colorectal ESD cases: one specialized institute's experiences. *Surg Endosc* 2013;27(1):31–9.
46. Landmann R.G., Weiser M.R. Surgical management of locally advanced and locally recurrent colon cancer. *Clin Colon Rectal Surg* 2005;18(3):182–9.
47. Adjuvant chemotherapy for resected colorectal cancer metastases: Literature review and meta-analysis //World journal of gastroenterology. – 2016. – T. 22. – №. 2. – C. 519.
48. Keikes L., Koopman M., Tanis P.J. et al. Evaluating the scientific basis of quality indicators in colorectal cancer care: a systematic review. *Eur J Cancer* 2017;86:166–77.
49. Yin Z., Liu C., Chen Y. et al. Timing of hepatectomy in resectable synchronous colorectal liver metastases (SCRLM): Simultaneous or delayed? *Hepatology* 2013;57(6):2346–57.
50. Feng Q., Wei Y., Zhu D. et al. Timing of hepatectomy for resectable synchronous colorectal liver metastases: for whom simultaneous resection is more suitable – a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(8):e104348.
51. Garden O.J., Rees M., Poston G.J. et al. Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastases. *Gut* 2006;55 Suppl 3:iii1–8.
52. Hughes K.S., Simon R., Songhorabodi S. et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. *Surgery* 1986;100(2):278–84.
53. Richardson B., Preskitt J., Lichliter W. et al. The effect of multidisciplinary teams for rectal cancer on delivery of care and patient outcome: has the use of multidisciplinary teams for rectal cancer affected the utilization of available resources, proportion of patients meeting the standard of care, and does this translate into changes in patient outcome? *Am J Surg* 2016;211(1):46–52.

54. Chow F.C., Chok K.S. Colorectal liver metastases: An update on multidisciplinary approach. *World J Hepatol* 2019;11(2):150–72.
55. Brandi G., De Lorenzo S., Nannini M. et al. Adjuvant chemotherapy for resected colorectal cancer metastases: literature review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2016;22(2):519–33.
56. Primrose J., Falk S., Finch-Jones M. et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15(6):601–11.
57. Geissler M., Riera-Knorrenschild J., Tannapfel A. et al. mFOLFOXIRI + panitumumab versus FOLFOXIRI as first-line treatment in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer m(CRC): a randomized phase II VOLFI trial of the AIO (AIO-KRK0109). *J Clin Oncol* 2018;(15 Suppl):3509.
58. Cremolini C., Loupakis F., Antoniotti C. et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1306–15.
59. Baraniskin A, Buchberger B, Pox C, et al. Efficacy of bevacizumab in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2019 Jan;106:37-44.
60. Cetinkaya E., Dogrul A.B., Tirnaksiz M.B. Role of self expandable stents in management of colorectal cancers. *World J Gastrointest Oncol* 2016;8(1):113–20.
61. Goldberg R.M., Fleming T.R., Tangen C.M. et al. Surgery for recurrent colon cancer: strategies for identifying resectable recurrence and success rates after resection. *Ann Intern Med* 1998;129(1):27–35.
62. Bowne W.B., Lee B., Wong W.D. et al. Operative salvage for locoregional recurrent colon cancer after curative resection: an analysis of 100 cases. *Dis Colon Rectum* 2005;48(5):897–909.
63. Güenaga K.F., Matos D., Wille-Jørgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(9):CD001544.
64. Lacy A.M., García-Valdecasas J.C., Delgado S. et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 2002;359(9325):2224–9.
65. Veldkamp R., Kuhry E., Hop W.C. et al. Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2005;6(7):477–84.

66. Guillou P.J., Quirke P., Thorpe H. et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365(9472):1718–26.
67. Fleshman J., Sargent D.J., Green E. et al. Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial. *Ann Surg* 2007;246(4):655–62.
68. De Salvo G.L., Gava C., Pucciarelli S., Lise M. Curative surgery for obstruction from primary left colorectal carcinoma: primary or staged resection? *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD002101.
69. Khot U.P., Lang A.W., Murali K., Parker M.C. Systematic review of the efficacy and safety of colorectal stents. *Br J Surg* 2002;89(9):1096–20.
70. Meyer F., Marusch F., Coch A. et al. Emergency operation in carcinomas of the left colon: value of Hartmann's procedure. *Tech Coloproctol* 2004;8 Suppl 1:S226–9.
71. Iveson T., Sobrero A.F., Yoshino T. et al. Prospective pooled analysis of four randomized trials investigating duration of adjuvant (adj) oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months {m}) for patients (pts) with high-risk stage II colorectal cancer (CC). *J Clin Oncol* 2019;Suppl:3501.
72. Федянин М.Ю. Современная клиническая и молекулярно-биологическая платформа лечения пациентов раком толстой кишки: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2018. 414 с.
73. Grothey A., Sobrero A.F., Shields A.F. et al. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2018;378:1177–88.
74. Alberts S.R., Sargent D.J., Nair S. et al: Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. *JAMA* 2012;307:1383–93.
75. Allegra C.J., Yothers G., O'Connell M.J. et al. Bevacizumab in stage II-III colon cancer: 5-year update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-08 trial. *J Clin Oncol* 2013;31:359–64.
76. Seymour M.T., Maughan T.S., Ledermann J.A. et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:143–52.
77. Cunningham D., Sirohi B., Pluzanska A. et al. Two different first-line 5-fluorouracil regimens with or without oxaliplatin in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2009;20:244–50.
78. Ackland S.P., Jones M., Tu D. et al. A meta-analysis of two randomised trials of early chemotherapy in asymptomatic metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2005;93:1236–43.

79. Jonker D., Rumble R.B., Maroun J., Gastrointestinal Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. Role of oxaliplatin combined with 5-fluorouracil and folinic acid in the first-and second-line treatment of advanced colorectal cancer. *Curr Oncol* 2006;13(5):173.
80. Tournigand C., Andre T., Achille E. et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22:229–37.
81. van Helden EJ, Menke-van der Houven van Oordt CW, Heymans MW, et al. Optimal use of anti-EGFR monoclonal antibodies for patients with advanced colorectal cancer: a meta-analysis. *Cancer Metastasis Rev.* 2017 Jun;36(2):395-406.
82. Le D.T., Uram J.N., Wang H. et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509–20.
83. Overman M.J., McDermott R., Leach J.L. et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1182–91.
84. Overman M.J., Lonardi S., Wong K.Y.M. et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(8):773–9.
85. Wirapati P., Pomella V., Vandenbosch B. et al. Velour trial biomarkers update: impact of RAS, *BRAF*, and sidedness on aflibercept activity. *J Clin Oncol* 2017;(15 Suppl):3538.
86. Kopetz S., McDonough S.L., Morris V.K. et al. Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in *BRAF*-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG 1406) *J Clin Oncol* 2017;35(4 Suppl):520.
87. Corcoran R.B., Andre T., Atreya C.E. et al. Combined BRAF, EGFR, and MEK inhibition in patients with *BRAF*^{V600E}-mutant colorectal cancer. *Cancer Discov* 2018;8(4):428–43.
88. Hansen R. et al. Continuous systemic 5-fluorouracil infusion in advanced colorectal cancer: Results in 91 patients //Journal of surgical oncology. – 1989. – T. 40. – №. 3. – C. 177-181.
89. Costi R., Leonardi F., Zanoni D. et al. Palliative care and end-stage colorectal cancer management: the surgeon meets the oncologist. *World J Gastroenterol* 2014;20(24):7602–21.
90. Bayraktar B., Ozemir I.A., Kefeli U. et al. Colorectal stenting for palliation and as a bridge to surgery: a 5-year follow-up study. *World J Gastroenterol* 2015;21(31):9373–9.
91. Saif MW, Siddiqui IAP, and Sohail MA. Management of ascites due to gastrointestinal malignancy. *Ann Saudi Med.* 2009 Sep-Oct; 29(5): 369–377.
92. Silver J.A., Baima J. Cancer prehabilitation: an opportunity to decrease treatment related morbidity, increase cancer treatment options, and improve physical and psychological health outcomes. *Am J Phys Med Rehabil* 2013;92:715–27.

93. Hijazia Y., Gondal U., Aziz O. A systematic review of prehabilitation programs in abdominal cancer surgery. *Int J Surg* 2017;39:156–62.
94. Gillis C., Li C., Lee L. et al. Prehabilitation versus rehabilitation: a randomized control trial in patients undergoing colorectal resection for cancer. *Anesthesiology* 2014;121:937–47.
95. Tsimopoulou I., Pasquali S., Howard R. et al. Psychological prehabilitation before cancer surgery: a systematic review. *Ann Surg Oncol* 2015;22(13):4117–23.
96. Li P., Fang F., Cai J.X. et al. Fast-track rehabilitation vs conventional care in laparoscopic colorectal resection for colorectal malignancy: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013;19:9119–26.
97. Wren S.M., Martin M., Yoon J.K., Bech F. Postoperative pneumonia-prevention program for the inpatient surgical ward. *J Am Coll Surg* 2010;210(4):491–5.
98. Soh J.S., Lee H.J., Jung K.W. et al. The diagnostic value of a digital rectal examination compared with high-resolution anorectal manometry in patients with chronic constipation and fecal incontinence. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1197–204.
99. Lundby L., Duelund-Jakobsen J. Management of fecal incontinence after treatment for rectal cancer. *Curr Opin Support Palliat Care* 2011;5:60–4.
100. Sokol E.R. Management of fecal incontinence – focus on a vaginal insert for bowel control. *Med Devices (Auckl)* 2016;9:85–91.
101. Benezech A., Bouvier M., Vitton V. Faecal incontinence: current knowledges and perspectives. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2016;7(1):59–71.
102. Kraljevi N. Rehabilitation for colorectal cancer. Review. *Libri Oncol* 2013;41(1–3):87–92.
103. Mustian K.M., Alfano C.M., Heckler C. et al: Comparison of pharmaceutical, psychological, and exercise treatments for cancer-related fatigue: a meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017;3:961–8.
104. Kinkead B., Schettler P.J., Larson E.R. et al. Massage therapy decreases cancer-related fatigue: Results from a randomized early phase trial. *Cancer* 2018;124(3):546–54.
105. Wonga C.L., Lee H.H.C., Chang S.C. Colorectal cancer rehabilitation review. *J Cancer Res Pract* 2016;3(2):31–3.
106. Wolin K.Y., Yan Y., Colditz G.A., et al. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis *Br J Cancer* 2009;100:611–6.
107. Jeon J., Sato K., Niedzwiecki D. et al. Impact of physical activity after cancer diagnosis on survival in patients with recurrent colon cancer: findings from CALGB 89903/Alliance. *Clin Colorectal Cancer* 2013;12(4):233–8.
108. Segal R., Zwaal C., Green E. et al. Exercise for people with cancer: a systematic review. *Curr Oncol* 2017;24(4):e290–315.

109. Carmichael J.C., Keller D.S., Baldini G. et al. Clinical practice guidelines for enhanced recovery after colon and rectal surgery from the American Society of Colon and Rectal Surgeons and Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. *Dis Colon Rectum* 2017;60(8):761–84.
110. Fujino S., Miyoshi N., Ohue M., Takahashi Y. Prediction model and treatment of high-output ileostomy in colorectal cancer surgery. *Mol Clin Oncol* 2017;7(3):468–72.
111. Guo Y. et al. XELOX vs. FOLFOX in metastatic colorectal cancer: An updated meta-analysis // *Cancer investigation*. – 2016. – T. 34. – №. 2. – C. 94-104.
112. Marques R. P. et al. Triplet (FOLFOXIRI) versus doublet (FOLFOX or FOLFIRI) backbone chemotherapy as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis // *Critical reviews in oncology/hematology*. – 2017. – T. 118. – C. 54-62.
113. Guo Y. et al. Capecitabine plus irinotecan versus 5-FU/leucovorin plus irinotecan in the treatment of colorectal cancer: a meta-analysis // *Clinical colorectal cancer*. – 2014. – T. 13. – №. 2. – C. 110-118.
114. Zhao X. D. et al. Palliative treatment for incurable malignant colorectal obstructions: a meta-analysis // *World Journal of Gastroenterology: WJG*. – 2013. – T. 19. – №. 33. – C. 5565.
115. Stillwell A. P., Buettner P. G., Ho Y. H. Meta-analysis of survival of patients with stage IV colorectal cancer managed with surgical resection versus chemotherapy alone // *World journal of surgery*. – 2010. – T. 34. – №. 4. – C. 797-807.
116. A meta-analysis of laparoscopic surgery versus conventional open surgery in the treatment of colorectal cancer // *Medicine*. – 2019. – T. 98. – №. 17. – C. e15347.
117. da Silva WC, de Araujo VE, e Abreu Lima EM, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Monoclonal Antibodies (Bevacizumab, Cetuximab, and Panitumumab) in Combination with Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioDrugs*. 2018; 32(6): 585–606.
118. Visser W. S., Te Riele W. W., Boerma D., van Ramshorst B., van Westreenen H. L. Pelvic floor rehabilitation to improve functional outcome after a low anterior resection: a systematic review // *Ann Coloproctol*. – 2014. – T. 30, № 3. – C. 109-14.
119. Efthimiadis C., Basdanis G., Zatagias A., Tzeveleki I., Kosmidis C., Karamanlis E., Harlaftis N. Manometric and clinical evaluation of patients after low anterior resection for rectal cancer // *Techniques in coloproctology*. – 2004. – T. 8, № 1. – C. s205-s207.
120. Jeffery M., Hickey B. E., Hider P. N. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2019. – №. 9.
121. Amsterdam Criteria: Vasen HF, et al. The International Collaborative Group on hereditary non-polyposis colorectal cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum*. 1991;34:424–5.
122. Syngal S, Fox EA, Eng C, et al. Sensitivity and specificity of clinical criteria for hereditary non-polyposis colorectal cancer associated mutations in MSH2 and MLH1. *J Med Genet*. 2000 Sep;37(9):641-5.
123. Moreira L, Balaguer F, Lindor N, et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA*. 2012 Oct 17;308(15):1555-65.
124. Therkildsen C., Bergmann T. K., Henrichsen-Schnack T., Ladelund S., Nilbert M. The predictive value of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN for anti-EGFR treatment in metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis // *Acta Oncol*. – 2014. – T. 53, № 7. – C. 852-64.
125. Zabaleta J. et al. Individual data meta-analysis for the study of survival after pulmonary metastasectomy in colorectal cancer patients: A history of resected liver metastases worsens the prognosis // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2018. – T. 44. – №. 7. – C. 1006-1012.
126. Chu E and DeVita VT Jr. *Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual 2013*. 2013 by Jones & Bartlett Learning, LLC, an Ascend Learning Company.
127. Fernandes GDS, Braghiroli MI, Artioli M, et al. Combination of Irinotecan, Oxaliplatin and 5-Fluorouracil as a Rechallenge Regimen for Heavily Pretreated Metastatic Colorectal Cancer Patients. *J Gastrointest Cancer*. 2018 Dec;49(4):470-475.

128. Xu RH, Muro K, Morita S, et al. Modified XELIRI (capecitabine plus irinotecan) versus FOLFIRI (leucovorin, fluorouracil, and irinotecan), both either with or without bevacizumab, as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (AXEPT): a multicentre, open-label, randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 May;19(5):660-671.
129. Fernandez-Plana J, Pericay C, Quintero G, et al. Biweekly cetuximab in combination with FOLFOX-4 in the first-line treatment of wild-type KRAS metastatic colorectal cancer: final results of a phase II, open-label, clinical trial (OPTIMIX-ACROSS Study). *BMC Cancer.* 2014 Nov 22;14:865.
130. Bekaii-Saab T. S. et al. Regorafenib dose-optimisation in patients with refractory metastatic colorectal cancer (ReDOS): a randomised, multicentre, open-label, phase 2 study // *The Lancet Oncology.* – 2019. – T. 20. – №. 8. – C. 1070-1082.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.

1. **Федянин М.Ю.**, д.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; конфликта интересов нет.
2. **Мамедли З.З.**, к.м.н., заведующий отделением хирургического отделения № 3 (проктологического) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; конфликта интересов нет.
3. **Гордеев С.С.**, к.м.н., врач-онколог хирургического отделения № 3 (проктологического) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; конфликта интересов нет.
4. **Ачкасов С.И.**, д.м.н., проф., руководитель отделения онкологии и хирургии ободочной кишки ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России; конфликта интересов нет.
5. **Болотина Л.В.**, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; конфликта интересов нет.
6. **Гладков О.А.**, д.м.н., ООО «Эвимед», Челябинск; конфликта интересов нет.
7. **Глебовская В.В.**, д.м.н., старший научный сотрудник радиологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; конфликта интересов нет.
8. **Карачун А.М.**, профессор, д.м.н. заведующий хирургическим отделением абдоминальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, сотрудник кафедры онкологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; конфликта интересов нет.
9. **Козлов Н.А.**, к.м.н, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; конфликта интересов нет.
10. **Любченко Л.Н.**, д.м.н., заведующая отделением генетики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; конфликта интересов нет.
11. **Малихова О.А.**, д.м.н., проф., заведующая отделением эндоскопии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; конфликта интересов нет.

12. **Медведева Б.М.**, д.м.н., ведущий научный сотрудник рентгенодиагностического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; конфликта интересов нет.
13. **Обухова О.А.**, к.м.н., заведующая отделением реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; конфликта интересов нет.
14. **Петров А.С.**, к.м.н., врач-онколог отделения абдоминальной хирургии хирургического отделения абдоминальной онкологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; конфликта интересов нет.
15. **Подлужный Д.В.**, д.м.н., заведующий отделением опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; конфликта интересов нет.
16. **Проценко С.А.**, проф., д.м.н., заведующий отделением химиотерапии и инновационных технологий ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; конфликта интересов нет.
17. **Рыжков А.Д.**, проф., д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории радиоизотопной диагностики отдела радиоизотопной диагностики и терапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; конфликта интересов нет.
18. **Рыков И.В.**, заместитель главного врача по клинической работе Медицинского института им. Березина Сергея (МИБС), Санкт-Петербург; конфликта интересов нет.
19. **Сидоров Д.В.**, д.м.н., руководитель абдоминального отделения МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; конфликта интересов нет.
20. **Трякин А.А.**, д.м.н., главный научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; конфликта интересов нет.
21. **Цуканов А.С.**, д.м.н., руководитель отдела лабораторной генетики ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, конфликта интересов нет.
22. **Шельгин Ю.А.**, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., президент Общероссийской общественной некоммерческой организации «Ассоциация колопроктологов России», директор ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, главный внештатный специалист-колопроктолог Минздрава России; конфликта интересов нет.
23. **Петров Л.О.**, к.м.н., руководитель отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области Медицинского радиологического научного

центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России, конфликта интересов нет.

24. **Дрошнева И.В.**, заведующий отделением-врач-радиотерапевт Отделения лучевой терапии МНИОИ им. П.А. Герцена-филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
25. **Феденко А.А.**, заведующий Отдела лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена-филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
26. **Фалалеева Н.А.**, заведующий отделом лекарственного лечения злокачественных новообразований МРНЦ им. А.Ф. Цыба- филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
27. **Филоненко Е.В.**, заведующий Центра лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена-филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Блок по организации медицинской помощи

28. **Невольских А.А.**, д.м.н., заместитель директора по лечебной работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
29. **Иванов С.А.**, проф. РАН, д.м.н., директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
30. **Хайлова Ж.В.**, к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
31. **Геворкян Т.Г.**, заместитель директора НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи –онкологи.
2. Врачи-хирурги.
3. Врачи-радиологи.
4. Врачи-генетики.
5. Врачи-радиотерапевты.
6. Врачи-колопроктологи.
7. Врачи-эндоскописты.
8. Клинические фармакологи.
9. Специалисты по медицинской реабилитации.

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных; анализ современных научных разработок по проблеме рака ободочной кишки и ректосигмоидного перехода в РФ и за рубежом; обобщение практического опыта российских и зарубежных специалистов.

Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов диагностики, профилактики, лечения и реабилитации (диагностических, профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств) и шкала оценки уровней убедительности рекомендаций для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств) представлены ниже.

**Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов диагностики
(диагностических вмешательств)**

Уровень достоверности доказательств	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Уровень достоверности доказательств	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные рандомизированные контролируемые исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных контролируемых исследований, с применением мета-анализа

3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай–контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Уровень убедительности рекомендаций	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Методы, использованные для формулирования рекомендаций, – консенсус экспертов.

Экономический анализ. Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами, которые попросили прокомментировать, прежде всего, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии врачей-детских онкологов первичного звена в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценка важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультации и экспертная оценка: проект рекомендаций рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

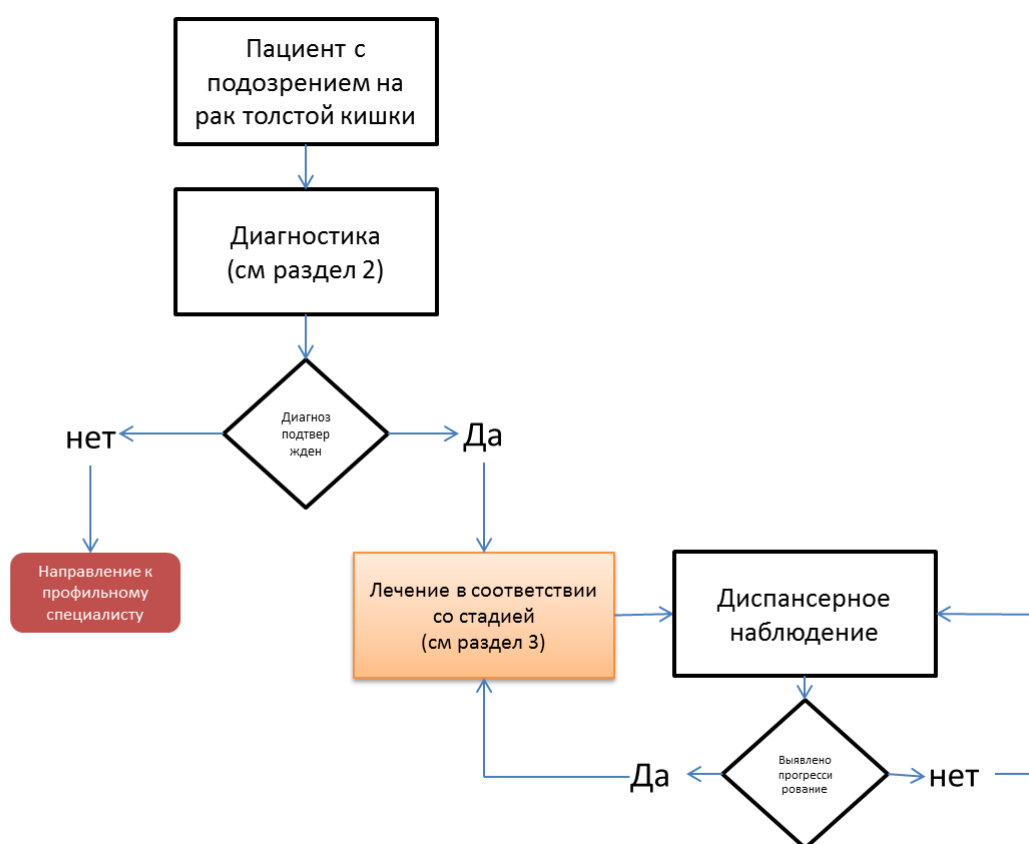
Обновления клинических рекомендаций: актуализация проводится не реже чем 1 раз в 3 года с учетом появившейся новой информации о диагностике и тактике ведения пациентов раком ободочной кишки и ректосигмоидного перехода, но не чаще чем 1 раз в 6 месяцев. Решение об обновлении принимает Министерство здравоохранения РФ на основе предложений, внесенных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее достоверности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что, в свою очередь, влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Актуальные инструкции к лекарственным препаратам, упоминаемым в данных клинических рекомендациях, можно найти на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru>.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача.



Приложение В. Информация для пациента

Рекомендуется для получения информации о диагностике, лечении и профилактике рака прямой кишки использовать одобренный профессиональными ассоциациями и сообществами пациентов источник: <http://www.russepa.ru/patsientam/>

Приложение Г1. Критерии для генетического обследования пациентов с подозрением на синдром Линча, разработанные ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» для российских пациентов.

1. Пациент с колоректальным раком в возрасте до 43 лет.
2. Наряду с колоректальным раком еще 2 случая и более злокачественных опухолей любой локализации у самого пациента или у кровных родственников независимо от возраста.

Критерии Amsterdam I

1. По крайней мере у 3 родственников присутствует гистологически верифицированный колоректальный рак, один из них – родственник 1-й линии.
2. Заболевание прослеживается по крайней мере в 2 поколениях.
3. По крайней мере у 1 из родственников колоректальный рак диагностирован в возрасте до 50 лет.
4. Семейный аденоматозный полипоз исключен [121].

Приложение Г2. Критерии Amsterdam II

Название на русском: Критерии Amsterdam II

Оригинальное название: Amsterdam II Criteria

Источник: Amsterdam II Criteria: Vasen HF, et al. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. Gastroenterology. 1999;116:1453–6.

Тип: критерии

Назначение: оценка целесообразности выполнения тестирования на MSI

Содержание и интерпретация:

Критерии:

1. По крайней мере у 3 родственников развился рак, связанный с синдромом Линча (колоректальный рак, рак эндометрия, рак желудка, яичников, мочеточника/почечной лоханки, головного мозга, тонкой кишки, гепатобилиарного тракта и кожи (сальных желез)), один из них – родственник 1-й линии.
2. Заболевание прослеживается по крайней мере в 2 поколениях.
3. По крайней мере у 1 из родственников связанный с синдромом Линча рак диагностирован в возрасте до 50 лет.
4. Семейный аденоматозный полипоз исключен в случаях наличия колоректального рака.

5. Опухоли по возможности должны быть верифицированы.

Приложение Г3. Критерии Bethesda для тестирования на MSI (микросателлитную нестабильность)

Название на русском: Критерии Bethesda для тестирования на MSI

Оригинальное название: The Revised Bethesda Guidelines for testing colorectal tumors for microsatellite instability (MSI)

Источник: Laghi L. et al. Re: Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability //Journal of the National Cancer Institute. – 2004. – Т. 96. – №. 18. – С. 1402-1403.

Тип: критерии

Назначение: оценка целесообразности выполнения тестирования на MSI

Содержание и интерпретация:

Критерии:

1. Колоректальный рак у пациента младше 50 лет.
2. Наличие синхронного, метахронного колоректального рака для другого рака, который может быть связан с синдромом Линча, вне зависимости от возраста.
3. Колоректальный рак с выявленным при гистологическом исследовании высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) у пациента в возрасте до 60 лет.
4. Колоректальный рак у одного или более родственника 1-й линии с заболеванием, которое может быть связано с синдромом Линча, по крайней мере 1 из случаев заболевания выявлен в возрасте до 50 лет.
5. Колоректальный рак у 2 или более родственников 1-й или 2-й линии с заболеваниями, которые могут быть связаны с синдромом Линча, вне зависимости от возраста.

Приложение Г4. Критерии степени оценки регрессии опухоли в ответ на лечение по Mandard

Название на русском: Критерии степени оценки регрессии опухоли в ответ на лечение по Mandard

Оригинальное название: Prognostic value of mandard and dworak tumor regression grading

Источник: Santos M. D. et al. Prognostic value of mandard and dworak tumor regression grading in rectal cancer: study of a single tertiary center //ISRN surgery. – 2014. – Т. 2014.

Тип: критерии

Назначение: оценка регрессии опухоли в ответ на лечение

Содержание и интерпретация:

I степень регрессии опухоли (полная регрессия) (TRG1)	отсутствие опухолевых клеток, наличие очага фиброза на месте опухоли (возможно отсутствие фиброза).
II степень регрессии опухоли (TRG2)	отсутствие опухолевых клеток, наличие очага фиброза на месте опухоли (возможно отсутствие фиброза).
III степень регрессии опухоли (TRG3)	большое количество сохранных опухолевых клеток на фоне преобладания фиброза.
IV степень регрессии опухоли (TRG4)	опухолевые элементы преобладают над фиброзными изменениями.
V степень регрессии опухоли (TRG5)	отсутствие признаков регрессии опухоли, отсутствие фиброза

Приложение Г5. Критерии оценки по шкале ECOG

Название на русском: Критерии оценки по шкале ECOG

Оригинальное название: The ECOG Scale of Performance Status

Источник: Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group // Am. J. Clin. Oncol. 1982. Vol. 5, № 6. P. 649–65

Тип: шкала оценки

Назначение: клиническая оценка общего состояния пациента

Содержание и интерпретация:

Статус (баллы)	Описание общего состояния пациента
0	Пациент полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания
1	Пациент неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу)
2	Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени проводит активно – в вертикальном положении.
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели
5	Смерть

Приложение Д. План контрольных обследований пациента после завершения лечения

Методы исследования	Сроки контрольных обследований пациента после завершения лечения																			
	1 год				2 год				3 год				4-5 годы				Далее			
	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
Консультация врача-онколога (сбор жалоб + физикальный осмотр)	x	x	x	x	x	x	x	x		x		x		x		x				x
Онкомаркер РЭА	x	x	x	x	x	x	x	x		x		x		x		x	—			
УЗИ органов брюшной полости и малого таза		x		x		x		x		x		x		x		x		x		x
рентгенография легких или прицельная рентгенография органов грудной клетки				x				x				x				x				x
КТ органов грудной и брюшной полости с в/в контрастированием				x				x					—							

Колоноскопия ¹²				х							х	каждые 5 лет
----------------------------	--	--	--	---	--	--	--	--	--	--	---	--------------

Примечание. У пациентов с высоким риском рецидива перерыв между обследованиями может быть сокращен.

1. Schmol H. J., Van Cutsem E., Stein A., Valentini V., Glimelius B., Haustermans K., Nordlinger B., van de Velde C. J., Balmana J., Regula J., Nagtegaal I. D., Beets-Tan R. G., Arnold D., Ciardiello F., Hoff P., Kerr D., Kohne C. H., Labianca R., Price T., Scheithauer W., Sobrero A., Tabernero J., Aderka D., Barroso S., Bodoky G., Douillard J. Y., El Ghazaly H., Gallardo J., Garin A., Glynne-Jones R., Jordan K., Meshcheryakov A., Papamichail D., Pfeiffer P., Souglakos I., Turhal S., Cervantes A. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making // Ann Oncol. – 2012. – Т. 23, № 10. – С. 2479-516.

¹² При выявлении полипов выполняется ежегодно. Если до начала лечения колоноскопия не была выполнена по причине стенозирующей опухоли, ее производят в течение 3–6 мес. после резекции.