

Одобрен  
Объединенной комиссией  
по качеству медицинских услуг  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от 01 июля 2022 года  
Протокол №164

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

### ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ПРЯМОЙ КИШКИ

#### 1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

##### 1.1 Код(ы) МКБ-10:

C20	Злокачественное новообразование прямой кишки
C21	Злокачественное новообразование заднего прохода [ануса] и анального канала
C21.0	Заднего прохода неуточненной локализации
C21.1	Анального канала
C21.2	Клоакогенной зоны
C21.8	Поражение прямой кишки, заднего прохода [ануса] и анального канала, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

##### 1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2015 год (пересмотр 2018г./2022г)

##### 1.3 Сокращения, используемые в клиническом протоколе:

АлаТ	–	аланинаминотрансфераза
АПТВ	–	активированное парциальное тромбoplastиновое время
АсаТ	–	аспартатаминотрансфераза
АЧТВ	–	активированное частичное тромбoplastиновое время
в/в	–	внутривенно
в/м	–	внутримышечно
ВИЧ	–	вирус иммунодефицита человека
Гр	–	Грей
ЗНО	–	злокачественное новообразование
ИГХ	–	иммуногистохимическое исследование иммуногистохимическое исследование
ИФА	–	иммуноферментный анализ
КТ	–	компьютерная томография
МРТ	–	магнитно резонансная томография
ОАК	–	общий анализ крови
ОАМ	–	общий анализ мочи
ОМТ	–	органы малого таза

п/к	–	подкожно
ПТИ	–	протромбиновый индекс
ПЦР	–	полимеразная цепная реакция
ПЭТ	–	позитронно эмиссионная томография
РОД –	–	разовая очаговая доза
РОД	–	разовая очаговая доза
РЭА	–	раковоэмбриональный антиген
СЗП	–	свежезамороженная плазма
СОД	–	суммарная очаговая доза
УЗДГ	–	ультразвуковое доплерография
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
ФЭГДС	–	фиброэзофагогастродуоденоскопия
ЭКГ	–	электрокардиограмма
ЭхоКГ	–	эхокардиография
TNM	–	Tumor Nodulus Metastasis международная классификация стадий злокачественных новообразований.

**1.4 Пользователи протокола:** врачи-онкологи, химиотерапевты, хирурги, врачи общей практики, врачи скорой неотложной медицинской помощи.

**1.5 Категория пациентов:** взрослые.

**1.6 Шкала уровня доказательности:**

В данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме.

**Таблица 1** – Уровни доказательств в соответствии с международными критериями

Категория	Доказательства
1А	Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований
1В	По крайней мере, 1 рандомизированное контролируемое исследование
2А	По меньшей мере, 1 контролируемое исследование без рандомизации
2В	По крайней мере, 1 квази-экспериментальное исследование
3	Описательные исследования, такие как сравнительные исследования, корреляционные исследования или «случай-контроль» исследования
4	Отчет экспертного комитета или мнение и/или клинический опыт уважаемых авторитетов

**Таблица 2** – Уровни градации рекомендаций

Уровень	Основания
А	Уровень доказательства 1
В	Уровень доказательства 2 или экстраполированные рекомендации уровня доказательства 1
С	Уровень доказательства 3 или экстраполированные рекомендации уровней доказательства 1 или 2
Д	Уровень доказательства 4 или экстраполированные рекомендации уровней доказательства 2 или 3

**1.7 Определение:** Рак прямой кишки – злокачественная опухоль, развивающаяся из клеток эпителия прямой кишки и локализуемая в пределах 15 см от ануса при измерении ригидным ректоскопом [1].

### 1.8 Классификация [3,7]

#### А. Клиническая классификация:

**Стадирование рака прямой кишки по системе TNM8 (2017)** Для рака ободочной и ректосигмоидного отдела толстой кишки используется единая классификация.

**T – размеры первичной опухоли и степень ее инвазии в стенку кишки.**

T<sub>x</sub> – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T<sub>is</sub> – преинвазивный рак (интраэпителиальная инвазия или инвазия собственной пластинки слизистой оболочки).

T<sub>1</sub> – опухоль распространяется в подслизистый слой стенки кишки.

T<sub>2</sub> – опухоль распространяется на мышечный слой, без прорастания стенки кишки. T<sub>3</sub> – опухоль прорастает все слои стенки кишки с распространением в жировую клетчатку, без поражения соседних органов.

T<sub>4</sub> – опухоль прорастает в окружающие органы и ткани или серозную оболочку.

T<sub>4a</sub> – прорастание висцеральной брюшины T<sub>4b</sub> – прорастание в другие органы и структуры

**N - наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах**

N<sub>x</sub> – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.

N<sub>0</sub> – поражения регионарных лимфатических узлов нет.

N<sub>1</sub> – метастазы в 1-3 (включительно) регионарных лимфатических узлах.

N<sub>1a</sub> – метастазы в 1 регионарном лимфатическом узле.

N<sub>1b</sub> – 2-3 лимфатических узла.

N<sub>1c</sub> – диссеминаты в брыжейке без поражения регионарных лимфатических узлов

N<sub>2</sub> – метастазы в 4-х регионарных лимфатических узлах. N<sub>2a</sub> – поражено 4-6 лимфатических узлов.

N2b – поражено 7 и более лимфатических узлов.

**Примечание.** Опухолевые узлы размерами более 3 мм в диаметре в околоободочной и околопрямокишечной жировой ткани с гистологическим обнаружением остатков лимфоидной ткани узла расцениваются как регионарные метастазы в околоободочных или околопрямокишечных лимфатических узлах. Однако опухолевые узлы до 3 мм в диаметре классифицируются как T-категория, как перемежающееся распространение T3.

**M - наличие или отсутствие отдаленных метастазов**

M0 – отдаленных метастазов нет.

M1 – наличие отдаленных метастазов.

M1a – наличие отдаленных метастазов в одном органе.

M1b – наличие отдаленных метастазов более чем в одном органе.

M1c – наличие отдаленных метастазов по брюшине с метастатическим поражением других органов или без.

### Группировка по стадиям рака прямой 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
IIIB	1	2a	0
	1,2	2b	0
	2,3	2a	0
IIIC	3,4a	1	0
	4b	1,2	0
	4a	2a	0
IV	3,4a	2b	0
	Любая	Любая	1
IVa	Любая	Любая	1a
IVb	Любая	Любая	1 b
IVc	Любая	Любая	1 c

### pTNM патоморфологическая классификация

Категории pT, pN и pM отвечают категориям T, N и M. Гистологически должны быть исследованы не менее 12 регионарных лимфатических узлов. Если исследованные лимфоузлы без опухолевого роста, то категория N классифицируются как pN0.

### Стадирование по Kikuchi раннего рака прямой кишки

При планировании местного иссечения T1 рака прямой кишки

предлагается детальное стадирование заболевания на основании данных МРТ и УЗ- колоноскопии по следующим критериям:

T<sub>1sm1</sub> – глубина инвазии подслизистого слоя до 1/3. T<sub>1sm2</sub> – умеренная глубина инвазии подслизистого слоя – до 2/3 T<sub>1sm3</sub> – полная инвазия опухолью всего подслизистого слоя

Окончательное стадирование проводится по результатам гистологического исследования после удаления опухоли.

## ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ОПУХОЛЕЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Международная гистологическая классификация (2015 г.)

### I Эпителиальные опухоли

Предраковые поражения:	
Аденома	8140/0
А) Тубулярная	8211/0
Б) ворсинчатая	8261/0
В) тубуло-ворсинчатая	8263/0
Г) Дисплазия (интраэпителиальная неоплазия) – легкой степени	8148/0
Д) Дисплазия (интраэпителиальная неоплазия) - высокой степени	8148/2

- Зубчатые поражения гиперпластические полипы:

Сидячая зубчатая аденома/полип 8213/0

Традиционная зубчатая аденома 8213/0

- Гамартомы: Ювенильные полипы

Cowden-ассоциированный полип Полип Пейтца-Йегерца

Карциномы:	
Аденокарцинома	8140/
Крибриформный комедо-тип аденокарциномы	8201/3
Медуллярная карцинома	8510/
Микропапиллярная карцинома	8265/3
Муцинозная аденокарцинома	8480/
Зубчатая аденокарцинома	8213/
Перстневидно-клеточная карцинома	8490/
Железисто-плоскоклеточная карцинома	8560/
Веретенноклеточная карцинома	8032/
Плоскоклеточная карцинома	8070/
Недифференцированная карцинома	8020/

- Нейроэндокринная неоплазия Нейроэндокринные опухоли (NET)

Нейроэндокринная опухоль G1 /NET G1/ карциноид 8240/3

Нейроэндокринная опухоль G2 /NET G2/ 8249/3

Нейроэндокринные карциномы (NEC)	
Крупноклеточные NEC	8013/

Мелкоклеточные NEC	8041/3
Смешанные железисто-нейроэндокринные карциномы	8244/3
Энтерохромоаффиноклеточные, серотонин-продуцирующие NET L-клеточные, глюкагоноподобные-пептид продуцирующие и PP/PPY- продуцирующие NET 8152/1	8241/3
<b>II Мезенхимальные опухоли</b>	
Лейомиома	8890/0
Липома	8850/0
Ангиосаркома	9120/3
Гастроинтестинальная стромальная опухоль	8936/3
Саркома Капоши	9140/3
Лейомиосаркома	8890/3
<b>III Лимфомы</b>	
<b>IV Вторичные опухоли</b>	

## 2 МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

### Диагностические критерии

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

### Жалобы и анамнез:

В зависимости от патогенетического механизма различают следующие клинические симптомы:

- Первичные или местные, обусловленные наличием опухоли в прямой кишке: патологические выделения из кишки в виде крови и слизи, изменение формы испражнений – лентовидный кал, чувство инородного тела в прямой кишке.
- Вторичные, обусловленные ростом опухоли, что приводит к нарушению проходимости и расстройству функции кишечника: нарушение пассажа каловых масс по кишечнику - запоры, вздутие живота, урчание в животе, усиленная перистальтика, ощущение неполного опорожнения прямой кишки после дефекации, тенезмы, спастические боли в животе. Часто стойкие запоры сменяются периодическими поносами.
- Симптомы, обусловленные прорастанием опухоли в соседние органы, а также сопутствующими раку осложнениями и метастазированием: боли в области анального прохода, копчика, крестца, в поясничной области, затруднение при мочеиспускании.
- Общие – вызванные общим воздействием на организм раковой болезни: похудание, слабость, снижение трудоспособности, утомляемость, анемия, землистый цвет лица, снижение тургора и сухость кожи.

### Физикальное обследование

Рекомендуется тщательный физикальный осмотр, включающий пальцевое ректальное исследование, оценка нутритивного статуса и определение функционального статуса пациента с целью оценки потенциальной переносимости противоопухолевого лечения [2,3].

Данные объективного исследования:

- осмотр: бледность кожных покровов, асимметрия живота, видимая перистальтика кишечника, участие передней брюшной стенки в акте дыхания;
- пальпация живота: пальпаторное обнаружение опухоли, зависит от стадии заболевания, анатомической формы роста, напряжения брюшной стенки, степени заполнения кишечника содержимым;
- перкуссия живота: притупление над опухолью, тимпанит по ходу ободочной кишки выше расположения опухоли;
- пальцевое исследование прямой кишки выполняют в четырех положениях больного:
  1. коленно-локтевом;
  2. на спине с согнутыми в коленях и приведенными к животу ногами;
  3. на боку;
  4. на корточках.

Характерные признаки рака: плотная консистенция пальпируемого экзофитного узла, наличие изъязвлений с валикообразно приподнятыми краями, уплотнение, неровная поверхность и ригидность кишечной стенки с сужением просвета кишки, инфильтрация без четких границ, кровоточивость (кровь на перчатке).

**Влагалищное обследование**

Позволяет получить дополнительную информацию о распространенности опухоли в кишке и малом тазу: определение верхней границы опухоли и протяженности по кишке, вовлечение в процесс тазовой брюшины, врастание в матку, связь опухоли прямой кишки с ректовагинальной перегородкой, прорастание слизистой влагалища, шейки матки, изолированные метастазы в ректовагинальную перегородку, метастазы в яичники, распространение опухоли на стенки таза. Иногда можно прощупать опухоли расположенные в верхнеампулярном и ректосигмоидном отделе прямой кишки, чего не удается сделать при ректальном исследовании.

**Лабораторные исследования:**

Рекомендуется выполнять до начала лечения: развернутые общий (клинический) и биохимический анализы крови, коагулограмму (исследование свёртывающей системы крови) и исследование уровня ракового эмбрионального антигена в крови [3,7].

**Молекулярно-генетическое исследования опухолей (биопсийных и послеоперационных материалов, стеклоблоков, жидкостей, свободно циркулирующие опухоли ДНК) [60,64-67]:**

- определение статуса гена KRAS в биопсийном или послеоперационном материале.

Комплексное геномное профилирование пациентов, у пациентов с тяжелым

клиническим течением, агрессивными опухолями, с высоким риском прогрессирования, отсутствием эффекта от традиционных методов противоопухолевого лечения (метастатический рак прямой кишки).

Иммуногистохимическое исследование на ключевые маркёры:

- MLH-1;
- MSH2;
- MSH6;
- Beta-catenin;
- CEA;
- COX-2;
- Cytokeratin 19;
- MUC1;
- MUC2;

### **Инструментальные исследования:**

•Тотальная колоноскопия с биопсией - наиболее информативный метод исследования для визуализации опухоли, определения ее размеров, локализации и макроскопического типа, оценки угрозы осложнений (кровотечения, перфорации) и получения материала для морфологического исследования. Для получения достаточного количества материала требуется выполнить несколько (3–5) взятий опухолевого материала стандартными эндоскопическими щипцами. План лечения следует составлять после получения данных морфологического исследования. При подслизистом инфильтративном росте опухоли для исключения ложноотрицательного результата, требуется повторная глубокая биопсия. Чувствительность и специфичность метода возрастает при использовании современных технологий эндоскопической визуализации (увеличительной эндоскопии, узкоспектральной эндоскопии, хромоэндоскопии, флуоресцентной диагностики). При отсутствии выполненной тотальной колоноскопии на дооперационном этапе, ее необходимо выполнить в течение 3-6 месяцев после резекции кишки для исключения синхронных образований, которые могут быть пропущены при пальпаторной ревизии на операции. [2,3,13-16]

•Ирригоскопия или КТ-колонография – выполняется при отсутствии возможности проведения тотальной колоноскопии для получения информации о локализации новообразования, протяженности поражения, форме роста опухоли, подвижности опухоли и исключении синхронных образований [13 - 16].

•КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием является стандартным методом диагностики метастазов органов брюшной полости. УЗИ органов брюшной полости показано при невозможности выполнения КТ. Не допускается планирование резекции метастазов печени на основании только данных УЗИ или КТ без внутривенного контрастирования. [17]

•МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием является наиболее предпочтительным методом оценки резектабельности метастазов в печени. У пациентов с противопоказаниями к использованию внутривенного

контрастирования возможно выполнение МРТ в режиме DWI. Пациентам с противопоказаниями к проведению МРТ рекомендуется выполнение КТ с внутривенным контрастированием или ПЭТ-КТ. МРТ обладает наиболее высокой чувствительностью в сравнении с другими методами визуальной диагностики, в особенности в отношении метастазов размером < 1 см. [18 – 20]

- Рентгенография грудной клетки в двух проекциях или КТ органов грудной клетки - для исключения метастатического процесса в легких и лимфатических узлах средостения. Данное исследование может быть отчасти заменено рентгенологическим исследованием органов грудной клетки у пациентов с небольшой местной распространенностью опухолевого процесса. [3, 21]

- МРТ или КТ малого таза с внутривенным контрастированием- необходимо при раке ректосигмоидного отдела толстой кишки. МРТ является предпочтительным методом из-за более детальной предоперационной оценки местного распространения опухолевого процесса. [22, 23]

- УЗ-колоноскопия при планировании местного иссечения раннего рака (T1sm1) и ворсинчатых опухолей ободочной кишки. [24, 25]

- Остеосцинтиграфия - при подозрении на метастатическое поражение костей скелета. [26]

- ПЭТ-КТ рекомендуется при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ, в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения. [19, 27]

- МРТ или КТ головного мозга с внутривенным контрастированием при подозрении на метастатическое поражение головного мозга. [28, 29]

- Биопсия лимфатических узлов - при подозрении на метастазы, случае если их верификация принципиально меняет тактику лечения. Следует выполнять под контролем УЗИ или КТ.

- Лапароскопия при резектабельных стадиях болезни — при подозрении на диссеминацию опухоли по брюшине [29].

- Электрокардиография [30].

Анализ биоптата опухоли на мутации генов RAS, KRAS, NRAS, BRAF и определение микросателлитной нестабильности (MSI) методом ПЦР при диагностированных или заподозренных отдаленных метастазах аденокарциномы, что может повлиять на выбор таргетного агента в лечении метастатического процесса. При отсутствии мутаций в генах семейства RAS, BRAF возможно дополнительное определение экспрессии или амплификации HER2 [8-11].

- Генетическое тестирование рекомендуется в следующих случаях:

- 1) Подозрение на синдром Линча. Выполняется тестирование на мутации в генах MLH1, MSH2, MSH6, PMS2:

- при соответствии пациента критериям Amsterdam II;

- при наличии у пациента родственника первой или второй линии с установленным диагнозом синдрома Линча;

- при развитии у пациентки рака эндометрия в возрасте до 50 лет.

- 2) Подозрение на синдром Линча у пациентов, не отвечающих критериям Amsterdam II. При соответствии критериям Bethesda выполняется тестирование на определение микросателлитной нестабильности (MSI), при выявлении MSI-H –

тестирование на мутации в генах MLH1, MSH2, MSH6, PMS2.

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

- при наличии у пациента более 100 полипов кишечника
- при наличии у пациента родственника первой линии с установленным диагнозом семейного аденоматоза

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

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

За исключением МҮН-ассоциированного полипоза и синдрома Блума, все наследственные синдромы, связанные с развитием колоректального рака, носят аутосомно-доминантный характер. При наличии яркого семейного анамнеза злокачественных заболеваний пациентам с исключённым семейным аденоматозным полипозом и синдромом Линча показана консультация генетика для потенциального выявления более редких заболеваний: синдромов Пейтца–Егерса, Ли–Фраумени, Блума, Коудена, ювенильного полипоза, олигодонтии и колоректального рака [3,4,12].

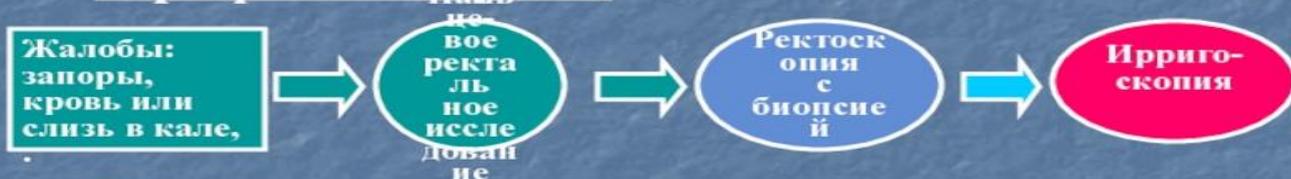
#### **Показания для консультации специалистов:**

- консультация кардиолога (пациентам 50 лет и старше, так же пациентам моложе 50 лет при наличии кардиологического анамнеза или патологических изменениях на ЭКГ);
- консультация невропатолога (при перенесенном ранее инсульте, черепно-мозговой травме);
- консультация нейрохирурга (при наличии метастазов в головной мозг, позвоночник);
- консультация торакального хирурга (при наличии метастазов в легких);
- консультация эндокринолога (при сахарном диабете);
- консультация гинеколога – при подозрении на инвазию женских половых органов;
- консультация уролога - при подозрении на инвазию мочевых органов;
- консультация сосудистого хирурга - при подозрении на инвазию крупных сосудов.

#### **2.1 Диагностический алгоритм [66]:**

# Алгоритм диагностики рака прямой кишки

## Первичная диагностика: выявление и верификация рака.



## Уточняющая диагностика: распространенность и стадирование.



## 2.1 Дифференциальный диагноз [1]:

Дифференциальная диагностика некоторых заболеваний прямой кишки

Заболевание	Признаки		
	рентгенологические	эндоскопические	патологические выделения
Опухоль прямой кишки	Короткий сегмент, сужение просвета, кишка возле опухоли не изменена, дефект наполнения	Сужение, ригидность, нарушение складок в области поражения, возле опухоли слизистая не изменена	Кровотечения, многократные, массивные
Дивертикулез	Округлой или овальной формы выпячивания шейки, тела, асимметрия гаустр, патологическая сегментация, спазм, «пилообразный контур»	Спазм, грубые, высокие, частые складки в виде углубления, слизистая оболочка вокруг устья дивертикула округлой формы, при осложнении - отек, гиперемия	Кровотечения, редко массивные
Болезнь Крона	Ригидность стенки, язвенный дефект в виде глубоких трещин, слизистая в виде «булыжной мостовой»	Щелевидные язвы, слизистая в виде «булыжной мостовой»	Слизь, изредка кровь

Неспецифический язвенный колит	Псевдодивертикулы «пилообразной» формы, равномерно зернистый рельеф слизистой оболочки, двойной контур кишки, трубкообразное сужение	Контактная кровоточивость, отсутствие сосудистого рисунка, отек, гиперемия слизистой, псевдополипы, множественные язвы	Кровянисто-гнойные выделения, слизь
Ишемический колит	Трубкообразное сужение толстой кишки, симптом «отпечатка пальца», мешковидное образование	Подслизистые кровоизлияния, полиповидная узловатость слизистой оболочки, темно- синие, мелкие очаги некроза	Кровь редко, чаще после гипертонического криза, массивных кровотечений нет

### 3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ: нет.

### 4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

#### 4.1 Показания для плановой госпитализации:

- подозрение или верифицированный рак прямой кишки, II клиническая группа.

#### 4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- острая кишечная непроходимость;
- кишечное кровотечение;
- распад опухоли.

### 5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [23,25,26,32,35]:

#### 5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента В зависимости от стадии заболевания

##### 0- I стадия

При раннем раке прямой кишки 0-I стадии (Tis–T1sm1-sm2N0M0) рекомендуется выполнять хирургическое лечение методом трансанального полнослойного эндоскопического удаления опухоли.

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

#### Показания к проведению органосохранного лечения:

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

Трансанальная эндоскопическая резекция (ТЕО, ТЕМ, ТАМIS) должна сопровождаться полнослойным иссечением стенки кишки с прилегающей

мезоректальной клетчаткой и последующим ушиванием оставшегося дефекта.

При выявлении после морфологического исследования удалённой трансанально опухоли факторов негативного прогноза выполняется стандартная операция с тотальной мезоректумэктомией.

**Факторы негативного прогноза:**

- стадия  $\geq pT1sm3$ ;
- поражение краёв резекции;
- сосудистая или периневральная инвазия;
- низкодифференцированная или слизистая аденокарцинома. Адьювантная терапия не проводится.

При раннем локализованном раке прямой кишки (T1sm3-T2-3bN0M0) рекомендуется выполнение тотальной или частичной мезоректумэктомии без предоперационного лечения.

**Комментарии:** Основной вид лечения – хирургический, без использования комбинированных методов. Объём операции – тотальная или частичная мезоректумэктомия в зависимости от локализации опухоли. Адьювантная химиотерапия не проводится.

При выявлении после операции поражения опухолью циркулярного края резекции, pT1-3N1-2 назначается послеоперационная химиолучевая терапия. При условии выполнения операции в референсном центре и подтверждении в морфологическом заключении удовлетворительного/высокого качества мезоректумэктомии возможно отказаться от проведения послеоперационной химиолучевой терапии. При выявлении поражения регионарных лимфатических узлов также проводится адьювантная химиотерапия.

**II-III стадия**

- При локализованном и местнораспространённом раке прямой кишки II–III стадий (T1-2N1-2M0, T3-4N0-2M0, T2N0M0 при нижеампулярной локализации опухоли) рекомендуется проведение предоперационной лучевой/химиолучевой терапии и последующего радикального хирургического лечения в объёме тотальной или парциальной мезоректумэктомии. Хирургическое вмешательство планируется через 6-8 недель после окончания курса химиолучевой терапии.

В условиях специализированных клиник у пациентов локализацией опухоли в средне- верхнеампулярном отделе прямой кишки с поражением  $\leq 3$  лимфатических узлов по данным МРТ размерами менее 10 мм и невовлечённой мезоректальной фасцией допустимо выполнение хирургического лечения без предоперационной лучевой/ химиолучевой терапии.

- При pT1-3N1-2 в случае, если лучевая терапия не была проведена до операции, она проводится после хирургического вмешательства (курс дистанционной конформной лучевой терапии в комбинации с химиотерапией фторпиримидинами). Адьювантная химиотерапия в таком случае назначается по рекомендациям лечения рака прямой кишки. При условии выполнения операции в референсном центре и подтверждении в морфологическом заключении удовлетворительного/высокого качества мезоректумэктомии возможно отказаться

от проведения послеоперационной химиолучевой терапии.

- При нерезектабельном раке прямой кишки (T4N0-2M0) рекомендуется проведение мелкофракционной дистанционной конформной лучевой терапии в комбинации с химиотерапией фторпиримидинами последующей повторной оценкой резектабельности в условиях специализированных учреждений.

**Комментарии:** Вколоченные неподвижные опухоли, растающие в окружающие органы и ткани, когда исходная возможность выполнения резекции в объеме R0 сомнительна – проводится химио-лучевая терапия. Через 10-12 недель после окончания курса химиолучевой терапии повторно выполняется МРТ малого таза, оценивается операбельность опухоли. Если резектабельности опухоли не достигнуто допустимо назначение 4-6 курсов полихимиотерапии с последующей МРТ малого таза для оценки эффекта. В случае осложненного течения со стороны первичной опухоли (кровотечение, непроходимость, наличие связанных с опухолью свищей), перед химиолучевой терапией необходимо рассмотреть вопрос о колостомии/стентировании прямой кишки, как альтернативы паллиативной резекции прямой кишки. Дальнейшие варианты лечения включают попытку радикального хирургического лечения, паллиативное хирургическое лечение, паллиативную лекарственную терапию. У пациентов старческого возраста с тяжёлыми сопутствующими заболеваниями допустимо проведение дистанционной конформной лучевой терапии РОД 5 Гр, СОД 25 Гр в течение 5 последовательных дней с пролонгированным интервалом (6-10 недель) до оценки эффекта и решения вопроса о проведении хирургического вмешательства. С целью увеличения шанса резектабельности после химиолучевой терапии возможно проведение системной химиотерапии.

#### **IV стадия**

- При генерализованном раке прямой кишки с резектабельными/потенциально резектабельными синхронными метастазами в печень или лёгкие (M1a) рекомендуется выполнять хирургическое вмешательство в объеме R0, как только метастазы станут резектабельными.

**Примечание:** Пролонгация химиотерапии может приводить к повышению частоты токсических поражений печени, а также к «исчезновению» части метастазов, что затрудняет их идентификацию хирургом во время резекции. Радиочастотная абляция (РЧА) метастазов в печень или стереотаксическое лучевое воздействие может применяться как дополнение к резекции для достижения радикальности вмешательства, так и самостоятельно при невозможности хирургического лечения. При близком расположении метастатических очагов в печени к магистральным структурам, высоком риске их прогрессирования и перехода в нерезектабельное состояние на первом этапе лечения, по решению консилиума, возможно хирургическое вмешательство на печени (при условии отсутствия симптомов со стороны первичной опухоли). Для остальных пациентов тактика лечения зависит от исходной стадии cTN.

cT1-2N0 – показано проведение системной химиотерапии двойными комбинациями (FOLFOX/XELOX). После 4-6 курсов лечения выполняется одновременное или последовательное удаление метастазов и первичной опухоли.

Альтернативой может являться проведение хирургического этапа лечения (удаление метастазов и первичной опухоли). В дальнейшем, при pT1-2N0 проводится адьювантная химиотерапия двойными комбинациями, с включением фторпиримидинов и оксалиплатина (FOLFOX, XELOX) до общей продолжительности 6 месяцев.

cT1-3N1-2. При опухолях, расположенных в средне- и верхнеампулярном отделах (6-15см) на первом этапе возможно применение следующих подходов:

а) предоперационной лучевой терапии в самостоятельном варианте (дистанционная конформная лучевая терапия РОД на первичную опухоль и зону регионарного метастазирования 5 Гр, 5 фракций до СОД 25 Гр в течение 5 последовательных дней с последующей химиотерапией двойными комбинациями на протяжении ~3 месяцев. Далее проводится контрольное обследование и хирургическое лечение.

б) химиолучевой терапии (дистанционная конформная лучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 44 Гр на зону регионарного метастазирования. СОД 54 Гр на первичную опухоль). Лечение ежедневно, 5 раз в неделю, фотонами 6-18 МэВ на фоне монокимиотерапии фторпиримидинами. При отсутствии осложнений 3-4 степени в дальнейшем проводится химиотерапия двойными комбинациями на протяжении 3 месяцев. Далее проводится контрольное обследование и хирургическое лечение;

в) при высокорасположенных опухолях cT1-2 или T3 с инвазией не более 5 мм и единичных N+ можно отказаться от проведения лучевой терапии, ограничившись химиотерапией (до операции проводится 4-6 курсов лечения двойными комбинациями (FOLFOX, XELOX).

После завершения предоперационной терапии одновременно или последовательно с удалением первичной опухоли проводится хирургическое удаление метастазов. В дальнейшем проводится адьювантная химиотерапия двойными комбинациями, с включением фторпиримидинов и оксалиплатина (FOLFOX, XELOX) до общей продолжительности 6 месяцев.

При низко расположенных (ниже 5 см) опухолях обязательно включение в план лечения дистанционной конформной лучевой терапии в комбинации с химиотерапией фторпиримидинами. Лучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 44 Гр на зону регионарного метастазирования. СОД 54 Гр на первичную опухоль. Лечение ежедневно, 5 раз в неделю, фотонами 6-18 МэВ. Хирургическое лечение проводится не ранее 8 недель после завершения химиолучевой терапии. При отсутствии осложнений 3-4 степени возможно дополнительное проведение химиотерапии двойными комбинациями во время интервала до хирургического лечения. Возможно начало терапии и с химиотерапии двойными комбинациями для контроля отдаленных метастазов (проводится 4-6 курсов лечения двойными комбинациями (FOLFOX, XELOX), а лучевую терапию провести после нее. После завершения предоперационной терапии одновременно или последовательно с удалением первичной опухоли проводится хирургическое удаление метастазов. В дальнейшем проводится адьювантная химиотерапия двойными комбинациями, с включением фторпиримидинов и оксалиплатина (FOLFOX, XELOX) до общей продолжительности 6 месяцев.

cT4 – показано проведение пролонгированной дистанционной конформной

лучевой терапии РОД 2 Гр, СОД 44 Гр на зону регионарного метастазирования, СОД 54-60 Гр на первичную опухоль. Лечение ежедневно, 5 раз в неделю, фотонами 6-18 МэВ на фоне химиотерапии фторпиримидинами. Начало терапии возможно и с химиотерапии двойными комбинациями для контроля отдаленных метастазов, продолжив химиолучевую терапию после. В случае эффекта со стороны первичной опухоли показано, в зависимости от состояния больного и объема вмешательства, симультанное или последовательное хирургическое вмешательство. В случае осложненного течения со стороны первичной опухоли (кровотечение, непроходимость, наличие связанных с опухолью свищей), перед химиолучевой терапией необходимо рассмотреть вопрос о колостомии/стентировании прямой кишки, как альтернативы паллиативной резекции прямой кишки. У пациентов старческого возраста с тяжёлыми сопутствующими заболеваниями допустимо проведение дистанционной конформной лучевой терапии РОД 5 Гр, СОД 25 Гр в течение 5 последовательных дней с пролонгированным интервалом (6-10 недель) до оценки эффекта и решения вопроса о проведении хирургического вмешательства.

- сT4 – показано проведение пролонгированной дистанционной конформной лучевой терапии РОД 2 Гр, СОД 44 Гр на зону регионарного метастазирования, СОД 54-60 Гр на первичную опухоль. Лечение ежедневно, 5 раз в неделю, фотонами 6-18 МэВ на фоне химиотерапии фторпиримидинами. Начало терапии возможно и с химиотерапии двойными комбинациями для контроля отдаленных метастазов, продолжив химиолучевую терапию после. В случае эффекта со стороны первичной опухоли показано, в зависимости от состояния больного и объема вмешательства, симультанное или последовательное хирургическое вмешательство. В случае осложненного течения со стороны первичной опухоли (кровотечение, непроходимость, наличие связанных с опухолью свищей), перед химиолучевой терапией необходимо рассмотреть вопрос о колостомии/стентировании прямой кишки, как альтернативы паллиативной резекции прямой кишки. У пациентов старческого возраста с тяжёлыми сопутствующими заболеваниями допустимо проведение дистанционной конформной лучевой терапии РОД 5 Гр, СОД 25 Гр в течение 5 последовательных дней с пролонгированным интервалом (6-10 недель) до оценки эффекта и решения вопроса о проведении хирургического вмешательства.

При генерализованном раке прямой кишки с нерезектабельными синхронными метастазами рекомендуется проведение максимально эффективной химиотерапии, задачей которой является достижение объективного эффекта и перевод нерезектабельных метастазов в резектабельные.

Различные методы эмболизации печеночной артерии, радиочастотная абляция метастатических опухолей печени, внутриартериальная химиотерапия могут применяться у отдельных пациентов с изолированным или преобладающим метастатическим поражением печени при исчерпанности возможностей системной терапии. Больные, у которых ответ на лечение недостаточен для перевода опухоли в резектабельное состояние, подлежат паллиативному лекарственному лечению. Вопрос об удалении первичной опухоли решается

индивидуально с учётом риска развития связанных с ней осложнений. При условии хорошего ответа на проводимую терапию проводится повторная оценка резектабельности метастатических очагов.

**Комментарии:** Тактика лечения зависит от исходной резектабельности метастатических очагов. Наилучших результатов возможно добиться при достижении края резекции не менее 1 см. 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, что затрудняет их идентификацию хирургом во время резекции. При наличии симптомной первичной опухоли (угрозе кишечной непроходимости/кровотечения) на первом этапе проводится хирургическое удаление первичной опухоли с лимфодиссекцией. Радиочастотная абляция метастазов в печень или стереотаксическое лучевое воздействие может стать как дополнением к резекции печени для достижения радикальности вмешательства, так и самостоятельным методом при невозможности хирургического лечения.

При метакронных резектабельных или потенциально резектабельных метастазах рака прямой кишки в печень или лёгкие рекомендуется проведение хирургического лечения с послеоперационной химиотерапией двойными (FOLFOX, XELOX) комбинациями препаратов.

**Комментарии:** При исходной возможности выполнения R0 резекции метастазов рака прямой кишки в печень или лёгкие, а также при переходе метастатического поражения этих органов в резектабельное состояние в процессе химиотерапевтического лечения проведение хирургического лечения в объёме R0 может обеспечить 5-летнюю выживаемость у 30-50 % пациентов. Альтернативой данному подходу является проведение периоперационной (около 3 мес. терапии FOLFOX или XELOX до резекции печени и столько же после нее) химиотерапии. При распространённом опухолевом процессе в печени, делающем невозможным/сомнительным выполнение R0-резекции, показано проведение максимально активной терапии для перевода этих метастазов в резектабельные. Обычно применяют двойные комбинации химиопрепаратов (FOLFOX, XELOX, FOLFIRI) с возможным добавлением МКА.

При исходно резектабельных метастатических очагах после успешного проведения R0 или R1 резекции рекомендуется проведение адьювантной химиотерапии.

**Комментарии:** альтернативой немедленному хирургическому лечению является проведение периоперационной системной химиотерапии (FOLFOX, XELOX). После 4-6 циклов выполняется одновременное или последовательное удаление метастазов и первичной опухоли, а после операции продолжается проводимая ранее химиотерапия до суммарной продолжительности 6 месяцев. Добавление моноклональных антител к химиотерапии при резектабельных метастазах в печень не показано, так как может ухудшать отдаленные результаты.

При потенциально резектабельных синхронных и метакронных метастатических очагах рекомендуется проведение максимально активной химиотерапии, задачи

которой – достижение объективного эффекта и перевод нерезектабельных метастазов в резектабельные (FOLFOX, XELOX или FOLFIRI).

При канцероматозе брюшной полости необходимо рассмотреть вопрос о проведении гипертермической интраперитонеальной химиотерапии (HIPEC).

При функционально неоперабельном раке прямой кишки (на фоне тяжелой сопутствующей патологии) рекомендуется проведение паллиативного лекарственного лечения либо симптоматической терапии. Возможно стентирование опухоли или формирования разгрузочной кишечной стомы.

**Комментарии:** Риск проведения 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. Больные данной группы подлежат паллиативному лекарственному лечению либо симптоматической терапии. Возможно стентирование опухоли или формирования разгрузочной кишечной стомы.

При рецидиве рака прямой кишки рекомендовано проведение предоперационной дистанционной конформной лучевой терапии РОД 2 Гр, СОД 44 Гр на зону регионарного метастазирования, СОД 54-58 Гр на зону рецидива (в случае, если лучевая терапия не проводилась ранее), затем рассмотреть возможность повторного хирургического лечения, при невозможности проведения повторного хирургического лечения рекомендована системная химиотерапия.

**Комментарии:** Даже если пациенту ранее проводилась лучевая терапия, необходимо рассмотреть вопрос о возможности дополнительного облучения или локального стереотаксического лучевого воздействия. Операцию выполняют через 10-12 недель после химиолучевой терапии. В случае невозможности проведения лучевой терапии и выполнения хирургического вмешательства проводят паллиативную химиотерапию.

Выбор лечебной тактики осуществляется на мультидисциплинарном консилиуме с участием хирурга-проктолога, гепатохирурга радиолога и химиотерапевта, на основании результатов дооперационного обследования с определением клинической стадии заболевания.

## **5.2 Немедикаментозное лечение:**

Режим:

- При проведении консервативного лечения – общий.
- В ранний послеоперационный период – постельный или полупостельный (в зависимости от объема операции и сопутствующей патологии).
- В послеоперационном периоде – палатный.

Диета: После хирургического лечения – стол №1, затем переход на стол №2.

## **5.3 Хирургическое лечение [35,38-42]:**

Основным методом лечения рака прямой кишки является хирургический. Рекомендуется при технической доступности проводить хирургическое лечение

лапароскопическим доступом. Рассечение тканей предпочтительнее проводить с помощью электрохирургических и ультразвуковых инструментов высокой энергии с целью снижения кровопотери. Для пересечения кишки и формирования анастомоза возможно использование линейно-режущих сшивающих аппаратов.

**Комментарии:** лапароскопические резекции имеют ряд преимуществ, включая раннюю реабилитацию пациентов, снижение частоты развития и выраженности спаечного процесса, меньшее использование опиоидных анальгетиков, снижение сроков госпитализации, меньший риск развития послеоперационных грыж.

### **Виды хирургических вмешательств:**

- брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки (код операции по МКБ 9-48.50);
- передняя резекция прямой кишки (код операции по МКБ 9-48.62);
- низводящая резекция прямой кишки (код операции по МКБ 9-48.49);
- локальное иссечение или деструкция пораженного участка или ткани прямой кишки (код операции по МКБ 9-48.30).

**Примечание:** При распространении опухоли за пределы мезоректальной фасции показано экстрафасциальное удаление прямой кишки. При выполнении мультивисцеральных резекций для рассечения тканей предпочтительно использовать электрохирургические и ультразвуковые инструменты с целью уменьшения кровопотери. Дистальная граница резекции должна составлять не менее 2 см по стенке кишки и не менее 5 см по мезоректальной клетчатке из-за риска ретроградного лимфогенного метастазирования.

Нижняя брыжеечная артерия должна быть лигирована непосредственно под местом отхождения левой ободочной артерии. Более высокая перевязка питающего сосуда не влияет на отдалённые результаты лечения, однако допускается, с отдельной высокой перевязкой нижней брыжеечной артерии и вены при необходимости мобилизации левого изгиба. При этом следует сохранять преаортальное и нижнее брыжеечное вегетативные нервные сплетения. Рутинное выполнение расширенной аорто-подвздошно-тазовой лимфодиссекции не рекомендуется. При выполнении тотальной мезоректумэктомии (локализация опухоли ниже 10 см от края ануса) рекомендуется формировать превентивную коло- или илеостому. После тотальной мезоректумэктомии операция может завершаться формированием тазового толстокишечного резервуара или анастомоза «бок-в-конец» для улучшения функциональных результатов лечения. Выполнение экстралеваторной экстирпации прямой кишки показано пациентам с подтверждённым МРТ врастанием опухоли в мышцы тазового дна.

Рекомендуется у пациентов с кишечной непроходимостью, вызванной раком прямой кишки, ограничивать хирургическое лечение формированием двуствольной трансверзо - или сигмостомы с целью проведения последующего комбинированного лечения.

**Комментарии:** У пациентов с кровотечением и перфорацией, вызванными раком прямой кишки, показано выполнение оперативного вмешательства с соблюдением принципов тотальной мезоректумэктомии. При других осложнениях опухолевого процесса предпочтение следует отдавать формированию временной или

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

Принципы радикальной операции:

- дистальный и проксимальный края отсечения кишки должны быть на достаточном расстоянии от опухоли, чтобы при микроскопическом исследовании они не содержали опухолевых клеток;
- вместе с опухолью должны быть удалены все регионарные лимфатические узлы;
- объем и характер хирургического вмешательства зависят от ряда факторов, важнейшими из которых являются локализация опухоли, степень распространенности процесса, наличие или отсутствие осложнений основного заболевания;
- при осложненном течении опухолевого процесса (кишечная непроходимость, перфорация опухоли и др.) может быть выполнена обструктивная резекция ободочной кишки с последующим возможным восстановлением непрерывности толстой кишки.
- при распространении опухоли толстой кишки в прилежащие органы и ткани, показано проведение комбинированных операций, а при наличии солитарных и единичных метастазов (в печени, легких, яичниках и т.д.) – одномоментное или отсроченное их удаление.
- при нерезектабельных опухолях толстой кишки и множественных метастазах в отдаленных органах по показаниям необходимо выполнение паллиативных операций (формирование обходных анастомозов, наложение колостом). Рекомендуется проводить гистологическое исследование хирургически удаленного опухолевого препарата, при этом в морфологическом заключении рекомендуется отразить следующие параметры:
  1. Расстояние до проксимального и дистального краёв резекции;
  2. Размеры опухоли;
  3. Гистологическое строение опухоли;
  4. Степень дифференцировки опухоли;
  5. pT;
  6. pN (с указанием общего числа исследованных и поражённых лимфоузлов);
  7. Наличие поражения проксимального края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован);
  8. Наличие поражения дистального края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован);
  9. Наличие лимфоваскулярной, периневральной инвазии (отрицательный результат также должен быть констатирован);
  10. Степень регрессии опухоли по шкалам Mandard/Dworak (при наличии предшествующего комбинированного лечения);
  11. Поражение апикального лимфатического узла (отрицательный результат также должен быть констатирован).

#### **5.4. Лучевая терапия [65-67].**

##### **Целевая функция лучевой терапии при РПК и анального канала:**

- радикальная лучевая терапия;
- паллиативная лучевая терапия;
- симптоматическая лучевая терапия;

В самостоятельном, пред-или послеоперационном режиме.

##### **Виды лучевой терапии:**

- фотонная терапия (тормозное излучение высоких энергий, гамма терапия);
- корпускулярная терапия (быстрые электроны высоких энергий, протонная, ионная, нейтронная).

##### **Методы лучевой терапии (Режимы фракционирования дозы во времени):**

- Классический (стандартный) режим фракционирования: РОД 1,8-2,4 Гр до 5 фракций в неделю, расщепленный или непрерывный курс, до СОД 20,0-70,0 Гр.
- Режим гипофракционирования РОД  $\geq 2,5$  Гр до 5 фракций в неделю, расщепленный или непрерывный курс, до СОД  $\geq 15,0$  Гр.
- Режим гиперфракционирования (мультифракционирования): РОД 1,0-1,25 Гр 2 раза в день через 4-6 и 20-18 часов, расщепленный или непрерывный курс, до СОД 20-70 Гр.
- Стереотаксическая радиохирургия (SRS) – одномоментное подведение высокой дозы (РОД 12 Гр и более) с использованием стереотаксической техники; применяется при небольших опухолях (до 3 см в максимальном измерении) с четкими границами.
- Стереотаксическая радиотерапия (SRT) - крупнофракционное облучение от 2-х до 5 фракций РОД  $\geq 7,0$  Гр ежедневно до СОД  $\geq 14$  Гр.
- Томотерапия на томоаппаратах: спиральная томотерапия.
- Протонная лучевая терапия.

##### **Способы лучевой терапии.**

###### **Дистанционная ЛТ:**

- 2-х мерная конвенциональная (стандартная) лучевая терапия (2D RT);
- 3-х мерная конформная лучевая терапия (3D CRT);
- интенсивно-модулированная лучевая терапия (IMRT);
- лучевая терапия, управляемая по изображениям (IGRT);
- лучевая терапия, синхронизированная с дыханием (4D RT);
- томотерапия на томоаппаратах;
- стереотаксическая радиохирургия (SRS);
- стереотаксическая радиотерапия (SRT);
- интраоперационная лучевая терапия (IORT);
- брахитерапия.

###### **Лучевая терапия при метастазах в головной мозг**

###### **1. Тотальное облучение головного мозга до С1 шейного позвонка:**

- РОД 2,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-40 Гр;

- РОД 2,5 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-35 Гр;
- РОД 3,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-33 Гр;
- РОД 4,0 Гр 5 фракций СОД 20 Гр.

Локальное облучение головного мозга

- стереотаксическая радиохирургия (SRS) - РОД 10,0 – 30,0 Гр 1 фракция при размерах метастаза не более 3 см в диаметре;
- стереотаксическая радиотерапия (SRT) – РОД 6,0-10,0 Гр 3-5 фракций при размерах метастаза от 3,0 до 6,0 см;
- локальное облучение метастазов РОД 2,0-3,0 до СОД 20-60 Гр.

Лучевая терапия при метастазах в кости скелета

- РОД 2,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 40-50 Гр;
- РОД 2,5 Гр 5 фракций в неделю СОД 40-50 Гр;
- РОД 3,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 39-45 Гр;
- РОД 4,0 Гр 3-5 фракций в неделю СОД 20-40 Гр;
- РОД 8,0 Гр 1-2 фракции.

### **Стандартная методика предоперационной лучевой терапии.**

Лучевая терапия проводится в конвенциональном (стандартном) или конформном режиме облучения в статическом многопольном режиме облучения, или в подвижном ротационном режиме.

Предоперационная лучевая терапия проводится по двум программам (вариантам):

I. Классическое фракционирование дозы: РОД 2-2,5 Гр, ежедневно; суммарная доза на очаг и зону регионарного метастазирования – 40 Гр.

Предпочтительно объемное планирование облучения.

В зону облучения входят первичный очаг и параректальная клетчатка с регионарными лимфатическими узлами. Операцию проводят через 4 недели после окончания лучевой терапии.

II. Крупное фракционирование: РОД 5 Гр, ежедневно до суммарной очаговой дозы 25 Гр, что изоквивалентно 40 Гр классического фракционирования. Больного оперируют через 24-48 часов после завершения курса, до развития лучевой реакции. Облучение проводят на гамма-терапевтических аппаратах или линейных ускорителях.

### **Стандартная методика послеоперационной лучевой терапии.**

Послеоперационная лучевая терапия проводится с целью снижения частоты рецидивов рака прямой кишки при наличии таких неблагоприятных факторов прогноза как прорастание опухолью параректальной клетчатки и (или) поражение регионарных лимфатических узлов.

Лучевая терапия проводят в конвенциональном (стандартном) или конформном режиме облучения в статическом многопольном режиме облучения, спустя 3-4 недели после операции в режиме мелкого фракционирования РОД 2-2,5 Гр, 5 раз в неделю, до СОД 40-60 Гр (в подвижном или статическом режиме с 2-х

встречных полей). При возникновении хирургических осложнений лучевую терапию начинают спустя 10 дней после их ликвидации.

Облучение проводят на гамма-терапевтических аппаратах или линейных ускорителях.

### **Стандартная методика лучевой терапии как самостоятельного метода лечения (паллиативный режим).**

Лучевая терапия первичной опухоли и области регионарного метастазирования проводится в конвенциональном (стандартном) или конформном режиме облучения в статическом многопольном режиме облучения РОД 1,8-2,0-2,5 Гр 5 фракций в неделю до СОД 60-70 Гр непрерывным или расщеплённым курсом.

Первичный очаг облучается только дистанционно при относительно небольшой первичной опухоли. При низком расположении опухоли и возможности введения эндостатов проводится сочетанная лучевая терапия: дистанционная лучевая терапия СОД 40-50 Гр изоэквивалентной дозе 70-74 Гр с последующей контактной лучевой терапией.

Облучение проводят на гамма-терапевтических аппаратах или линейных ускорителях, а также при проведении внутриволостной лучевой терапии на брахитерапевтических установках.

При проведении лучевой терапии возможно применение препаратов, защищающих организм от лучевого повреждения.

### **Высокотехнологичная (IMRT, RAPID ARC) лучевая терапия рака прямой кишки:**

Контроль качества во время лучевой терапии выполняется с помощью:

1. EPID – MV - megavoltage image;
2. kV – kilovoltage image;
3. СВСТ – cone beam computed tomography. Для малого таза: РОД = 1.8 – 2.0Гр; СОД = 45 – 50 Гр.

- Предоперационный «boost» на первичную опухоль - (операбельным опухолям) СОД = 5.4 Гр 3 фракции;
- Послеоперационный «boost» на ложе опухоли: СОД = 5.4 – 9.0 Гр 3 – 5 фракций;
- При неоперабельных опухолях РОД -1,8 Гр-2,0 Гр, 5 ФР, СОД  $\geq$  54 Гр;
- Переносимая (толерантная) доза тонкой кишки  $\leq$  45 Gy;
- При положительных или очень близких краях резекции– «boost»10 – 20 Гр сразу же после операции.

В качестве стандартного лечения Т3/Т4 (и / или N +) опухолями, используют классическую предоперационную лучевую терапию в комбинации с 5-FU.

Рак анального канала.

Конкурентная радио-химиотерапия – это радикальное лечение опухолей анального канала, кроме T1N0M0, когда может быть применена только лучевая терапия.

- Хирургическое лечение можно применять только на ранних стадиях при

высоко дифференцированном плоскоклеточном раке.

- Брюшно-промежностную резекцию применяют в случае рецидива после радио- химиотерапии.

Все пациенты должны получить минимальную дозу 45 Гр на первичную опухоль, СОД - 30,6 Гр (1.8 Гр/Фр) (при негативных паховых л/у):

Верхняя граница - L5/S1: общие илиакальные, пресакральные и ректосигмоидальные л/у;

– Нижняя граница: 3см от анального отверстия вниз или нижний край опухоли;

– С боков – включают паховые л/у;

– РОД = 1.8 – 2.0Гр, 5 Фр, СОД - 36,6Гр – 45,0 Гр (при позитивных паховых л/у);

– Верхняя граница сакроилиакального сустава : внутренние илиакальные, перитректальные, нижние пресакральные л/у;

– Нижняя граница: 3 см от анального отверстия вниз или нижний край опухоли;

– С боков – включают паховые л/у.

Пациенты со стадией Т3-4 или позитивными паховыми лимфоузлами получают «boost» дозу на опухоль РОД -1,8 Гр (2,0 Гр) СОД -9 – 14 Гр.

### **Противопоказания к лучевой терапии:**

1. Общее тяжелое состояние больного с выраженными явлениями интоксикации;
2. Лихорадочные состояния;
3. Кахексия;
4. Обширное поражение опухолью, распад, сопровождающийся кровотечением, раковый плеврит, прорастание опухоли в крупные сосуды или полые органы, наличие множественных метастазов;
5. Наличие у пациента лучевой болезни;
6. Тяжёлые сопутствующие заболевания (активная форма туберкулёза лёгких, сердечно-сосудистая недостаточность IIIст. тяжести, инфаркт миокарда, острая и хроническая коронарная недостаточность, декомпенсированный диабет, заболевания почек, дыхательная недостаточность);
7. Выраженная анемия, лейкопения и тромбоцитопения;
8. Полный, неполный, внутренние свищи.

## **5.4 Медикаментозное лечение [46-51,58,59,61]**

### **Патогенетическая тактика:**

1) Проведение 6 курсов адьювантной полихимиотерапии после ранее проведённой радикальной операции. Обоснованием необходимости применения химиотерапии при раке прямой кишки служит тот факт, что в момент выполнения 25–30% хирургических вмешательств, клинически оцениваемых как радикальные, уже имеются субклинические метастазы. Фторурацил в комбинации с кальция/нария фолинатом считается главным (базовым) химиотерапевтическим препаратом при раке прямой кишки.

2) Проведение самостоятельной полихимиотерапии при наличии рецидива опухоли или метастазирования (прогрессирование, генерализация процесса).

3) Проведение самостоятельной химиотерапии при IV стадии заболевания (неоперабельные и генерализованные формы).

Клиническая тактика: химиотерапия при раке прямой кишки применяется в качестве адъювантной терапии после хирургического или комбинированного лечения (операция + лучевая терапия), в комбинации с лучевой терапией и как самостоятельный метод лечения при распространённом процессе.

### **Неoadъювантная химиолучевая терапия:**

Фторурацил + лучевая терапия:

- фторурацил 1000мг/м<sup>2</sup>/сут, в/в, длительная инфузия, на с 1-го по 5-й дни;
- повторение инфузии фторурацила на 1 и 5 неделе;
- лучевая терапия РОД 1,8 Гр 5 дней в неделю (СОД 50,4Гр).

В последующем операция и адъювантная химиотерапия с фторурацилом 500мг/м<sup>2</sup> в/в в течение 5 дней каждые 28 дней до общих 4 курсов химиотерапии.

Капецитабин + лучевая терапия:

- капецитабин 825мг/м<sup>2</sup>, внутрь, дважды в день, ежедневно, на протяжении курса лучевой терапии;

Или

- 900-1000мг/м<sup>2</sup>, внутрь, дважды в день, с 1-го по 5-й дни каждой недели лучевой терапии.

Лучевая терапия РОД 1,8Гр 5 дней в неделю (СОД 50,4 Гр).

В последующем операция и адъювантная химиотерапия с фторурацилом или фторурацилом/кальция (динатрия) фолинатом до общих 4 курсов химиотерапии.

### **Адъювантная химиотерапия:**

Адъювантная терапия должна начинаться сразу после восстановления пациента, в течение 28 дней после хирургического вмешательства. Увеличение срока начала терапии (> 2 месяцев), влияет на эффективность.

В адъювантной терапии не должны применяться иринотекан и таргетные препараты (бевацизумаб, цетуксимаб, панитумумаб, рамуцирумаб, регорафениб) [57,58].

Адъювантную химиотерапия рекомендована пациентам:

- С раком pT4N0 или pT1–4N+, а также пациентам с раком прямой кишки pT3N0M0 и факторами негативного прогноза (низкой степенью дифференцировки, лимфоваскулярной/перинеуральной инвазией, при проведении операции в условиях кишечной непроходимости/перитонита, при операции с неадекватным объемом лимфодиссекции (если изучено <12 лимфатических узлов), tumor-budding, PЭА >2,35 после операции) [36].

- С раком прямой кишки pT3N0M0 и единственным фактором негативного прогноза при неизвестном уровне MSI или MSS. Вариант выбора является химиотерапия фторпиримидинами в монорежиме в течение 6 месяцев или по схеме XELOX в течение 3 месяцев. При отсутствии MSI-H и двумя и более

негативными факторами прогноза предпочтительна химиотерапия по схеме XELOX в течение 3 месяцев или по схеме FOLFOX в течение 6 месяцев [28,36,59,60].

- С T4N0M0 и pT1–3N1M0 рака прямой кишки вне зависимости от уровня MSI по схеме XELOX в течение 3 месяцев или по схеме FOLFOX в течение 6 месяцев [36].

- С T4N1 или pT1–4N2 по схеме XELOX / FOLFOX в течение 6 месяцев [36].

### Схемы на основе фторпиримидинов для адъювантной химиотерапии рака прямой кишки:

Режим De Gramont (с кальция фолинатом)	Кальция фолинат 200 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 ч с последующим болюсным в/в введением фторурацила 400 мг/м <sup>2</sup> и последующей 22-часовой в/в инфузией фторурацила 600 мг/м <sup>2</sup> . Повторять курс каждые 2 недели в 1-й и 2-й дни.
Режим De Gramont (с динатрия фолинатом /динатрия левофолинатом)	Фторурацил 400 мг/м <sup>2</sup> в/в болюсное введение с последующей 22-часовой в/в инфузией смеси динатрия фолината 200 мг/м <sup>2</sup> (или динатрия левофолината 100 мг/м <sup>2</sup> ) и фторурацила 600 мг/м <sup>2</sup> . Повторять курс каждые 2 недели в 1-й и 2-й дни.
Модифицированный режим De Gramont (с кальция фолинатом)	Кальция фолинат 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 ч с последующим в/в болюсным введением фторурацила 400 мг/м <sup>2</sup> и 46-часовой в/в инфузией фторурацила 2400 мг/м <sup>2</sup> (по 1200 мг/м <sup>2</sup> в сутки). Повторять курс каждые 2 недели.
Модифицированный режим De Gramont (с динатрия фолинатом / динатрия левофолинатом)	Фторурацил 400 мг/м <sup>2</sup> в виде болюсного введения с последующей в/в 46-часовой инфузией смеси динатрия фолината 400 мг/м <sup>2</sup> (или динатрия левофолината 200 мг/м <sup>2</sup> ) и фторурацила 2400 мг/м <sup>2</sup> (по 1200 мг/м <sup>2</sup> в сутки). Повторять курс каждые 2 недели.
Капецитабин	Капецитабин 2000–2500 мг / м <sup>2</sup> / сут. внутрь в 1–14-й дни. Повторять курс каждые 3 недели

### Схемы на основе фторпиримидинов и оксалиплатина для адъювантной химиотерапии рака прямой кишки:

Модифицированный FOLFOX 6 (с кальция фолинатом)	Оксалиплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в виде 2-часовой в/в инфузии, кальция фолинат 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 ч с последующим в/в болюсным струйным введением фторурацила 400 мг/м <sup>2</sup> и 46-часовой инфузией фторурацила 2400 мг/м <sup>2</sup> (по 1200 мг/м <sup>2</sup> в сутки). Повторять курс каждые 2 недели.
Модифицированный FOLFOX 6 (с динатрия фолинатом / динатрия левофолинатом)	Оксалиплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в виде 2-часовой в/в инфузии, фторурацил 400 мг/м <sup>2</sup> в виде в/в болюсного струйного введения с последующей 46-часовой в/в инфузией смеси динатрия фолината 400 мг/м <sup>2</sup> (или динатрия левофолината 200 мг/м <sup>2</sup> ) и фторурацила 2400 мг/м <sup>2</sup> (по 1200 мг/м <sup>2</sup> в сутки). Повторять курс каждые 2 недели.
XELOX	Оксалиплатин 135мг/м <sup>2</sup> в/в, капельно в 1-й день; капецитабин 2000мг/м <sup>2</sup> /сут, с 1 - 14-й дни. Повторять курс каждые 3 недели.
FLOX	Оксалиплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в/в в виде 2-часовой инфузии в 1-й, 15-й, 29-й дни; кальция фолинат (или динатрия фолинат) 20 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно с последующим болюсом фторурацила 500 мг/м <sup>2</sup> еженедельно в течение 6 недель и последующим перерывом 2 недели.

В режимах De Gramont, FOLFOX6 и FLOX могут применяться как фолинаты кальция, так и натрия. Дозы динатрия фолината и кальция фолината идентичны, так как данные препараты дозируются по фолилату. По сравнению с динатрия фолилатом дозы динатрия левофолината уменьшаются в два раза, так как препарат содержит только активный изомер фолината, тогда как кальция и динатрия фолинаты содержат смесь активного и неактивного изомеров фолината. Динатрия фолилат и динатрия левофолилат могут смешиваться в одном инфузоре с фторурацилом.

Лекарственная терапия метастатического рака прямой кишки.

Целью лекарственной терапии метастатического рака прямой кишки является увеличение продолжительности жизни, снижение частоты симптомов заболевания и улучшение качества жизни пациентов.

Выбор схемы химиотерапии 1-й линии зависит от степени выраженности клинических симптомов.

- Пациентам рекомендуется применение комбинаций препаратов (FOLFOX, XELOX или XELIRI, FOLFIRI, FOLFOXIRI) на протяжении не менее 3–4 мес. с последующей возможной поддерживающей терапией фторпиримидинами. Применения оксалиплатина в монорежиме малоэффективно. [3, 61]

- Пациентам с клинически значимыми симптомами заболевания (ECOG 1–2) и обширной диссеминацией в 1-й линии показано применение двойных комбинаций препаратов (FOLFOX, XELOX или XELIRI, FOLFIRI) на протяжении не менее 3–4 мес. с последующей возможной поддерживающей терапией фторпиримидинами. В случае прогрессии 2-я линия терапии может быть назначена пациентам с ECOG  $\leq 2$  [3, 61].

- В случае химиорезистентной опухоли проведение дальнейшей ХТ не показано [3, 61].

- В случае прогрессирования заболевания в ходе адьювантной ХТ или в течение 12 мес. после нее, оптимальным вариантом 1-й линии терапии будет режим с применением иринотекана (FOLFIRI / XELIRI) [3, 61].

- Пациентам с функциональным статусом ECOG  $> 2$  баллов рекомендуется монокимиотерапия фторпиримидинами или симптоматическое лечение [3].

- К режимам химиотерапии рекомендуется добавление моноклональных антител (бевацизумаб, цетуксимаб или панитумумаб). Бевацизумаб в монотерапии малоэффективен. В случае прогрессирования, возможно продолжение применения бевацизумаба со сменой режима. Анти-EGFR препараты (цетуксимаб и панитумумаб) эффективны в монотерапии и в комбинации с ХТ, но только у пациентов с отсутствием мутации RAS и BRAF. Анти-EGFR препараты не рекомендованы к применению с капецитабином, схемами FLOX, IFL, XELOX, XELIRI. Совместное применение бевацизумаба и анти-EGFR препаратов не рекомендуется из-за ухудшения результатов лечения. Самостоятельная активность цетуксимаба и панитумумаба позволяет рекомендовать их в режиме монотерапии в качестве 3–4-й линий [3,62,63].

- Во 2-й линии терапии возможно назначение другого моноклонального антитела к VEGF рецептору второго типа - рамуцирумаба, который применяется только в сочетании с режимом FOLFIRI [64-67].

- При MSI-H в 1-й и последующих линиях возможно назначить анти-PD1 антитело - пембролизумаб в монорежиме. [64-67]

- В 3-й и последующих линиях, у пациентов с прогрессированием заболевания при применении оксалиплатина, иринотекана и фторпиримидинов, бевацизумаба и анти-EGFR антител рекомендовано применение трифлуридин – типирацила (в монорежиме или с добавлением бевацизумаба) или регорафениба. [64-67]

- При мутации в гене BRAF в качестве 1-й линии при удовлетворительном состоянии пациента и отсутствии противопоказаний показан режим FOLFOXIRI или FOLFOX/XELOX в комбинации с бевацизумабом. При дальнейшем прогрессировании возможно назначение режима FOLFIRI с использованием

рамуцирумаба или комбинации анти-EGFR препаратов с BRAF- и MEK-ингибиторами [64-67].

- При сочетанных мутациях в гене BRAF и MSI-H предпочтительнее иммунотерапия пембролизумабом в монорежиме [64-67].

- В 3-й и последующих линиях терапии при гиперэкспрессии или амплификации HER2 при отсутствии мутаций в генах RAS возможно применение комбинаций трастузумаба и лапатиниба или трастузумаба и пертузумаба [64-67].

### Рекомендуемые режимы лекарственной терапии метастатического рака прямой кишки [64-67]

Модифицированный режим De Gramont	Кальция фолинат 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 ч с последующим болюсным введением фторурацила 400 мг/м <sup>2</sup> и последующей 46-часовой инфузией фторурацила 2400 мг/м <sup>2</sup> (по 1200 мг/м <sup>2</sup> в сут.). Повторять курс каждые 2 недели
Капецитабин	Капецитабин 2000–2500 мг / м <sup>2</sup> / сут. внутрь в 1–14-й дни. Повторять курс каждые 3 недели
Модифицированный FOLFOX 6	Оксалиплатин 85 мг / м <sup>2</sup> в виде 2-часовой инфузии в 1-й день, кальция фолинат 400 мг / м <sup>2</sup> в / в в течение 2 ч с последующим болюсным введением фторурацила 400 мг / м <sup>2</sup> в / в струйно и 46-часовой инфузией фторурацила 2400 мг / м <sup>2</sup> (по 1200 мг / м <sup>2</sup> в сутки). Повторять курс каждые 2 недели
XELOX	оксалиплатин 135мг/м <sup>2</sup> в/в, капельно в 1-й день; капецитабин 2000мг/м <sup>2</sup> /сут., с 1 - 14-й дни. Повторять курс каждые 3 недели
FLOX	оксалиплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в/в, 2-ч. инфузия, в 1-й, 15-й, 29-й дни; кальция фолинат* 20мг/м <sup>2</sup> в/в струйно с последующим болюсом фторурацила 500мг/м <sup>2</sup> еженедельно в течение 6 недель и последующим перерывом 2 недели
Иринотекан	250–300 мг / м <sup>2</sup> в 1-й день. Повторять каждые 3 недели. или 180 мг / м <sup>2</sup> в 1-й день. Повторять каждые 3 недели

FOLFIRI	Иринотекан 180 мг / м <sup>2</sup> в / в 90-минутная инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг / м <sup>2</sup> в / в в течение 2 ч с последующим болюсным введением фторурацила 400 мг / м <sup>2</sup> в / в струйно и 46-часовой инфузией фторурацила 2400 мг / м <sup>2</sup> (по 1200 мг / м <sup>2</sup> в сутки). Повторять каждые 2 недели
XELIRI	Иринотекан 180–200 мг / м <sup>2</sup> 90-минутная инфузия в 1-й день, капецитабин 1600–1800 мг / м <sup>2</sup> в сутки 1–14 дни. Повторять каждые 3 недели
FOLFOXIRI	Иринотекан 165 мг / м <sup>2</sup> в / в 90-мин. инфузия в 1-й день, оксалиплатин 85 мг / м <sup>2</sup> в / в 2-ч. инфузия в 1-й день, кальция фолинат 200 мг / м <sup>2</sup> в / в в течение 2 ч. с последующей 46-ч. инфузией фторурацила 3200 мг / м <sup>2</sup> . Повторять каждые 2 недели
Бевацизумаб	7,5 мг / кг в / в 90–60–30-минутная инфузия каждые 3 нед. или 5 мг / кг каждые 2 нед. (может применяться с любым режимом ХТ)
Цетуксимаб	400 мг / м <sup>2</sup> в / в 1-часовая инфузия в 1-й день, далее — по 250 мг / м <sup>2</sup> еженедельно (в монорежиме или в комбинации с иринотеканом, с режимами De Gramont, FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI). Возможно назначение цетуксимаба в режиме 500 мг / м <sup>2</sup> в / в капельно 1 раз в 2 нед. 2 Только при RAS дикого типа
Панитумумаб	6 мг / кг в / в 1-часовая инфузия каждые 2 нед. (может применяться в монорежиме, в комбинации с иринотеканом, с режимами De Gramont, FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI) Только при RAS дикого типа
Рамуцирумаб	8 мг / кг в / в 1-часовая инфузия каждые 2 нед. (вместе с режимом FOLFIRI во 2-й линии терапии)

Регорафениб	160 мг / сут. внутрь однократно в 1–21-й дни, 1 неделя перерыва или 80 мг / сут.— 1-я неделя, 120 мг / сут.— 2-я неделя, 160 мг / сут.— 3-я неделя, затем — 1 неделя перерыва. Эскалация дозы возможна только при удовлетворительной переносимости препарата
Трифлуридин - типирацил	По 35 мг / м <sup>2</sup> внутрь × 2 раза в день в 1–5-й и 8–12-й дни. Начало очередного курса — на 29-й день (± бевацизумаб 5 мг / кг в / в капельно в 1-й день 1 раз в 2 нед.)
Пембролизумаб	200 мг в / в капельно 30 мин. каждые 3 нед. или 400 мг в / в капельно каждые 6 нед. (только при MSI-H)
Трастузумаб + лапатиниб	Трастузумаб 4 мг / кг в / в в 1-й день 1-го цикла, затем — 2 мг / кг в / в еженедельно + лапатиниб 1000 мг / сут. внутрь ежедневно (только при гиперэкспрессии или амплификации HER2)
Трастузумаб + пертузумаб	Трастузумаб 8 мг / кг в / в нагрузочная доза в первый день первого цикла, затем 6 мг / кг в / в — каждые 21 день. Пертузумаб— 840 мг в / в нагрузочная доза в первый день первого цикла, затем 420 мг в / в — каждые 21 день (только при гиперэкспрессии или амплификации Her- 2 / neu)

**Режимы применения препаратов во 2-й и последующих линиях терапии КРР с мутацией в гене BRAF [64-67]**

FOLFIRI	Иринотекан 180 мг / м <sup>2</sup> в / в 90-минутная инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг / м <sup>2</sup> в / в в течение 2 ч с последующим болюсным введением фторурацила 400 мг / м <sup>2</sup> в / в струйно и 46-часовой инфузией фторурацила 2400 мг / м <sup>2</sup> (по 1200 мг / м <sup>2</sup> в сутки). Повторять каждые 2 недели
Иринотекан + BRAF + цетуксимаб	Иринотекан 180 мг / м <sup>2</sup> 90-минутная инфузия в 1-й день, цетуксимаб

	400 мг / м <sup>2</sup> в / в капельно в 1-й день, затем по 250 мг / м <sup>2</sup> в / в капельно еженедельно с 8-го дня, вемурафениб 960 мг внутрь 2 раза в день ежедневно
BRAF + MEK ингибитор + панитумумаб	Дабрафениб 150 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно + траметиниб 2 мг / сут. внутрь однократно ежедневно + панитумумаб 6 мг / кг в / в капельно в 1-й день 1 раз в 2 нед. или цетуксимаб 400 мг / м <sup>2</sup> в / в капельно в 1-й день, затем — по 250 мг / м <sup>2</sup> в / в капельно еженедельно
BRAF + MEK-ингибитор	Вемурафениб 960 мг внутрь 2 раза в день ежедневно + кобиметиниб 60 мг в день 3 нед. приема, 1 нед. - перерыв
BRAF + анти-EGFR антитела	Дабрафениб 150 мг внутрь 2 раза в сутки ежедневно + панитумумаб 6 мг / кг в / в капельно в 1-й день 1 раз в 2 нед. или цетуксимаб 400 мг / м <sup>2</sup> в / в капельно в 1-й день, затем — по 250 мг / м <sup>2</sup> в / в капельно еженедельно или вемурафениб 960 мг внутрь 2 раза в день ежедневно + панитумумаб 6 мг / кг в / в капельно в 1-й день 1 раз в 2 нед. или цетуксимаб 400 мг / м <sup>2</sup> в / в капельно в 1-й день, затем — по 250 мг / м <sup>2</sup> в / в капельно еженедельно

### При раке анального канала.

Местное лечение: химиолучевая терапия. При метастазирующей опухоли паллиативная комбинированная химиотерапия на основе препаратов платины или монокимиотерапия при опухоли, чувствительной к 5-ФУ, митомицину, иринотекану, блеомицину, метотрексату, доксорубицину.

- митомицин 10 мг/м<sup>2</sup> (максимальная доза – 20 мг), в/в, струйно, 1-й день, каждые 4 недели в течение 2 циклов (1 и 29 дни облучения);
- фторурацил 1000 мг/м<sup>2</sup> в день, в виде непрерывной инфузии, с 1-го по 4-й дни, каждые 4 недели в течение 2 циклов (1 и 29 дни облучения);
- дистанционно-лучевая терапия (ДЛТ) фракции 1,8 Гр, ежедневно, 5 дней, в течение 5 недель (суммарная доза облучения таза на цикл 45 Гр за 5 нед). Для больных Т3Т4N+ протокол RTOG рекомендует дополнительно провести 10-14 Гр на ограниченное поле облучения;
- фторурацил 750 мг/м<sup>2</sup>, в/в, 24-часовая инфузия, с 1-го по 4-й дни, каждый 21

день, всего 2 цикла (с 1-го по 4-й дни и с 21-го по 24-й дни облучения);

- цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup>, 1-й день, каждый 21 день, всего 2 цикла (1-й и 21-й дни облучения);
- ДЛТ фракции 1,8 Гр, ежедневно, 5 дней, в течение 5 недель до общей дозы 54-58 Гр. Два цикла химиотерапии проводятся перед началом дистанционной лучевой терапии, т.е. начало ДЛТ совпадает с началом 3-го цикла химиотерапии.

### Сопроводительная терапия

Проводится с целью профилактики и лечения побочных эффектов химиотерапии проводится соответственно протоколам лечения развившихся осложнений.

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения) [11,46-50,63,65,67]:

Лекарственная группа	МНН	Способ применения	УД
Моноклональное антитело к VEGF L01XC07	Бевацизумаб	7,5 мг/кг в в 90–60–30-минутная инфузия каждые 3 недели	А
Алкалоид L01XX19	Иринотекан	140 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, в/в	А
Препараты, снижающие токсичность цитостатической терапии V03AF03	Кальция фолинат	400 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 ч	А
Антиметаболиты. Пиримидиновые аналоги L01BC06	Капецитабин	2000 - 2500 мг/м <sup>2</sup> внутрь, 1-14дни	А
Алкилирующее средство L01XA03	Оксалиплатин	130 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, в/в	А
Моноклональное антитело к EGFR L01XC08	Панитумумаб	6 мг/кг в/в 1-часовая инфузия каждые 2 недели	А
Ингибитор протеинкиназы L01XE21	Регорафениб	160 мг/сут внутрь	А
Моноклональное антитело к VEGFR 2 L01XC21	Рамуцирумаб	10 мг/кг в/в 1 раз в 2 нед.	А
Антиметаболиты. Трифлуридин в комбинации с другими препаратами. L01BC59	Трифлуридин -типирацил	35 мг/м <sup>2</sup> внутрь × 2 раза в день в 1–5-й и 8–12-й дни	А
Антиметаболиты. Пиримидиновые аналоги L01BC02	Фторурацил	400 мг / м <sup>2</sup> в / в струйно	А

Моноклональное антитело к EGFR L01XC06	Цетуксимаб	6 мг/кг в/в 1-часовая инфузия каждые 2 недели	А
--	------------	---	---

Перечень дополнительных лекарственных средств (имеющих менее 100% вероятность применения) [63,64,66,]:

Лекарственная группа	МНН	Способ применения	УД
Ингибитор протеинкиназы L01EC01	Вемурафениб	960 мг внутрь 2 раза в день ежедневно	С
Ингибитор протеинкиназы L01EC02	Дабрафениб	150 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно	С
Ингибитор протеинкиназы L01XC38	Кобиметиниб	60 мг в день 3 нед. приема, 1 нед. - перерыв	С
Ингибитор протеинкиназы L01XC07	Лапатиниб	1000 мг / сут. внутрь	С
Моноклональное антитело к PD-1 L01XC18	Пембролизумаб	200 мг в / в капельно 30 мин. каждые 3 нед. или 400 мг в / в капельно каждые 6 нед.	С
Моноклональное антитело к HER2 L01XC13	Пертузумаб	840 мг в / в капельно	С
Моноклональное антитело к HER L01XC03	Трастузумаб	8 мг / кг в / в	С

### 5.5 Дальнейшее ведение [66].

#### Режим наблюдения:

- 1) первый год – 1 раз в 3 мес.;
- 2) второй год – 1 раз в 6 мес.;
- 3) в последующем, пожизненно – 1 раз в год.

#### Объем обследования

- физикальное;
- лабораторное – ОАК, БАК, ОАМ, коагулограмма;
- ирригоскопия (по показаниям);
- фиброколоноскопия (по показаниям);
- ультразвуковое исследование брюшной полости, забрюшинного пространства;
- рентгенография обзорная органов грудной клетки (1 проекция);
- МРТ, КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (по показаниям);
- ПЭТ (по показаниям);
- другие методы исследования (экскреторная урография, ФЭГДС и т.д.) и консультации специалистов (гинеколог, уролог и др.) (по показаниям).

## **6. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе [1,66]:**

- Удовлетворительное состояние при условии отсутствия осложнений и заживления п/о раны.

NB! Данные, свидетельствующие об отсутствии признаков прогрессирования процесса, полученные клиническими и/или визуализирующими методами исследования, а также повышение качества жизни больного.

### **Критерии эффективности лечения:**

- **полный эффект** – исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4х недель;
- **частичный эффект** – большее или равное 50% уменьшение всех или отдельных опухолей при отсутствии прогрессирования других очагов;
- **стабилизация** – (без изменений) уменьшение менее чем на 50% или увеличение менее чем на 25% при отсутствии новых очагов поражения;
- **прогрессирование** – увеличение размеров одной или более опухолей более 25% либо появление новых очагов поражения.

## **7 ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:**

### **7.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных**

- 1) Джуманов Абай Игликович – Руководитель центра абдоминальной онкологии АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии».
- 2) Смагулова Калдыгуль Кабаковна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением дневного стационара химиотерапии АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии».
- 3) Ким Виктор Борисович – доктор медицинских наук, Руководитель Центра общей радиологии АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», Председатель радиологического Совета.
- 4) Каримбаева Еркеш Мухтаровна – руководитель отдела клинической фармации ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр акимата города Нур-Султан».

### **7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.**

### **7.3 Рецензенты:**

- 1) Хожаев Арман Айварович – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии АО «Национальный медицинский университет им. С.Д.Асфендиярова».
- 2) Ижанов Ерген Бахчанович – доктор медицинских наук, Центр абдоминальной онкологии АО «Казахский НИИ онкологии и радиологии», онколог высшей квалификационной категории.

### **7.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет**

после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

### **7.5 Список использованной литературы:**

- 1) Кныш В.И. «Рак ободочной и прямой кишки», стр. 159.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) Johns L.E., Houlston R.S. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2992–3003.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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. – Т. 53, № 7. – С. 852-64.
- 12) Цуканов А.С., Шелыгин Ю.А., Фролов С.А. и др. Рекомендации по отбору пациентов для молекулярно-генетической диагностики синдрома Линча. *Методические рекомендации.* М., 2019.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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.

17) 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.

18) Diagnostic value of endorectal ultrasound in preoperative assessment of lymph node involvement in colorectal cancer: A meta-analysis // *Asian Pac J Cancer Prev*. – 2015. – T. 16. – C. 3485-3491.

19) 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.

20) Ko Y., Kim J., Park J.K. et al. Limited detection of small ( $\leq 10$  mm) colorectal liver metastasis at preoperative CT in patients undergoing liver resection. *PloS One* 2017;12(12):e0189797.

21) 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.

22) 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.

23) 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.

24) 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.

25) 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.

26) 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.

27) 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.

28) Raskov H., Pommergaard H. C., Burcharth J., Rosenberg J. Colorectal carcinogenesis – update and perspectives. *World J Gastroenterol* 2014;20:18151–64.

29) 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.

30) 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.

31) 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.

- 32)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.
- 33)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
- 34)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.
- 35)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.
- 36)Adjuvant chemotherapy for resected colorectal cancer metastases: Literature review and meta-analysis //World journal of gastroenterology. – 2016. – T. 22. – №. 2. – C. 519.
- 37)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.
- 38)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.
- 39)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.
- 40)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.
- 41)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.
- 42)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.
- 43)Chow F.C., Chok K.S. Colorectal liver metastases: An update on multidisciplinary approach. *World J Hepatol* 2019;11(2):150–72.
- 44)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.
- 45)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.
- 46)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 Supl):3509.

47)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.

48)Guo Y. et al. XELOX vs. FOLFOX in metastatic colorectal cancer: An updated meta-analysis //Cancer investigation. – 2016. – Т. 34. – №. 2. – С. 94-104.

49)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. – Т. 118. – С. 54-62.

50)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. – Т. 13. – №. 2. – С. 110-118.

51)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.

52)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.

53)Zhao X. D. et al. Palliative treatment for incurable malignant colorectal obstructions: a meta-analysis //World Journal of Gastroenterology: WJG. – 2013. – Т. 19. – №. 33. – С. 5565.

54)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. – Т. 34. – №. 4. – С. 797-807.

55)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.

56)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.

57)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.

58)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.

59)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.

60)Федянин М.Ю. Современная клиническая и молекулярно-биологическая платформа лечения пациентов раком толстой кишки: дис. д-ра мед. наук. М., 2018. 414 с.

- 61)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.
- 62)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.
- 63)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.
- 64)Федянин М. Ю., Гладков О. А., Гордеев С. С., Рыков И. В., Трякин А. А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака прямой кишки. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).23.
- 65)ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer, E. Van Cutsem et al, *Annals of Oncology* 27: 1386–1422, 2016 doi:10.1093/annonc/mdw235 Published online 5 July 2016.
- 66)Клинические рекомендации Ассоциации Онкологов России, Рак прямой кишки, 2020.
- 67)NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Rectal Cancer. V1.2021 – December 22, 2020 ([www.nccn.org](http://www.nccn.org)).