

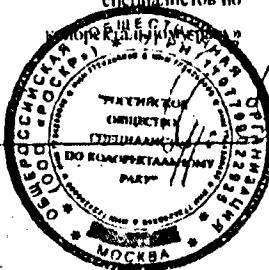
Утверждено:
Общероссийская общественная
организация «Ассоциация
колопроктологов России»



Утверждено:
Общероссийская
общественная организация
«Российское общество
клинической онкологии»

Карасев

Утверждено:
Общероссийская общественная
организация «Российское общество
специалистов по
колоректальному раку»



Утверждено:
Общероссийский национальный союз
«Ассоциация онкологов России»



Рак ободочной кишки и ректосигмоидного перехода

Кодировка по МКб, а также по
статистической классификации
объектов и явлений специальности
согласно МКб

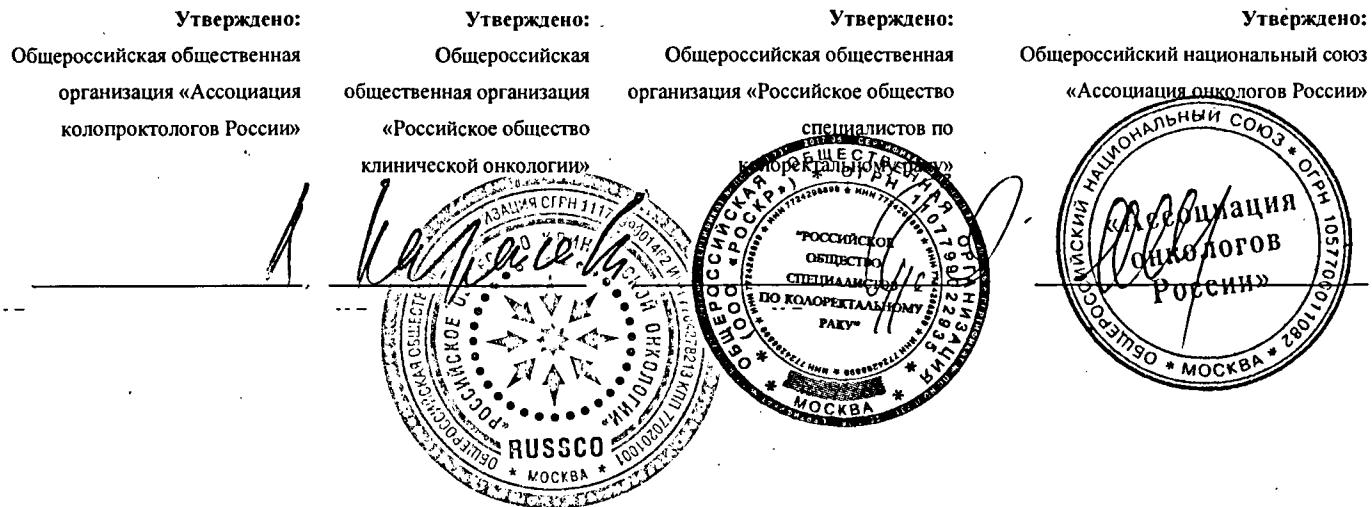
Возрастная группа: Взрослые

Год утверждения: 2025

Разработано в клинических рекомендациях:

- 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»

«Одобрено на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации»



Рак ободочной кишки и ректосигмоидного перехода

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

Возрастная группа: Взрослые

Год утверждения: 2025

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»

«Одобрено на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации»

Утверждено:	Утверждено:	Утверждено:	Утверждено:
Общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России»	Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии»	Общероссийская общественная организация «Российское общество специалистов по колоректальному раку»	Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России»

Рак ободочной кишки и ректосигмоидного перехода

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: C18, C19, D01.0

Возрастная группа: Взрослые

Год утверждения: 2025

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»

«Одобрено на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации»

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 по МКБ-10 заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
 1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	8
 1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	10
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	13
 2.1 Жалобы и анамнез.....	13
 2.2 Физикальное обследование.....	14
 2.3 Лабораторные диагностические исследования.....	14
 2.4 Инструментальные диагностические исследования.....	20
 2.5 Иные диагностические исследования.....	24
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения.....	25
 3.1 Хирургическое лечение.....	34
 3.2 Адъювантная химиотерапия.....	37
 3.3 Паллиативная химиотерапия.....	41
 3.4 Симптоматическая терапия.....	58
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации.....	66
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	70
6. Организация оказания медицинской помощи.....	71

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	74
Критерии оценки качества медицинской помощи.....	75
Литература.....	77
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	99
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	102
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	105
Приложение А4. Минимальный список мутаций генов RAS для тестирования при раке толстой кишки.....	105
Приложение А5. Классификация мутаций в гене BRAF.....	108
Приложение А6. План контрольных обследований пациента после завершения лечения.....	109
Приложение Б. Алгоритмы действий врача.....	110
Приложение В. Информация для пациента.....	111
Приложение Г1. Критерии Amsterdam II.....	113
Приложение Г2. Критерии Bethesda для тестирования на микросателлитную нестабильность.....	114
Приложение Г3. Критерии степени оценки регрессии опухоли в ответ на лечение по Mandard.....	115
Приложение Г4. Критерии оценки по шкале ECOG.....	116

Список сокращений

БДУ – без дополнительного уточнения

в/в – внутривенно

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

КТ – компьютерная томография

ЛФК – лечебная физкультура

МКА – моноклональные антитела

МКБ – Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем

МКБ-О – Международная классификация онкологических заболеваний, специальное тематическое расширение МКБ

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

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

РЭА – раковый эмбриональный антиген

УЗИ – ультразвуковое исследование

BRAF – онкоген, который кодирует серин-треониновую протеинкиназу B-Raf.

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная объединенная онкологическая группа. **MEK** – ген киназы митоген-активированной протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase).

MSI – микросателлитная нестабильность

RAS – семейство генов *NRAS* и *KRAS*.

** – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

– препараты, назначаемые не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (off-label, офф-лейбл)

Термины и определения

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

Уровни достоверности доказательств – отражают степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинской технологии является истинным. Согласно эпидемиологическим принципам достоверность доказательств определяется по 3 основным критериям: качественной, количественной характеристикам и согласованности доказательств.

Уровни убедительности рекомендаций – в отличие от уровней достоверности доказательств отражают степень уверенности не только в достоверности эффекта вмешательства, но и в том, что следование рекомендациям принесут в конкретной ситуации больше пользы, чем негативных последствий.

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 ранний восстановительный период течения заболевания, поздний реабилитационный период, период остаточных явлений заболевания в стационарных условиях медицинских организаций (реабилитационных центров, отделений реабилитации);

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

FOLFIRI – режим химиотерапии: иринотекан** (180 мг/м² в виде 90-минутной инфузии в 1-й день), кальция фолина г** (400 мг/м² в/в в течение 2 ч) с последующим болясным 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.

mFOLFOX6 (далее по тексту – FOLFOX) – режим химиотерапии: оксалиплатин** (85 мг/м² в виде 2-часовой инфузии в 1-й день), кальция фолинат** (400 мг/м² в/в в течение 2 ч) с последующим болясным введением фторурацила** (400 мг/м² в/в струйно) и 46-

часовой инфузией фторурацила** ($2400 \text{ мг}/\text{м}^2$, по $1200 \text{ мг}/\text{м}^2$ в сутки). Начало очередного курса – на 15-й день.

FOLFOXIRI – режим химиотерапии: иринотекан** ($165 \text{ мг}/\text{м}^2$ в виде 90-минутной инфузии в 1-й день), оксалиплатин** ($85 \text{ мг}/\text{м}^2$ в виде 2-часовой инфузии в 1-й день), кальция фолинат** ($200 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в в течение 2 ч) с последующей 46-часовой инфузией фторурацила** ($3200 \text{ мг}/\text{м}^2$). Начало очередного курса – на 15-й день.

FLOX – режим химиотерапии: оксалиплатин** ($85 \text{ мг}/\text{м}^2$ в течение 2 ч в 1, 15 и 29-й дни каждого цикла), кальция фолинат** ($250 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в струйно) с последующим болясным введением фторурацила** ($500 \text{ мг}/\text{м}^2$ еженедельно в течение 6 нед с последующим 2-недельным перерывом) или оксалиплатин** ($85 \text{ мг}/\text{м}^2$ в течение 2 ч в 1-й день, кальция фолинат** ($60 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в струйно) с последующим болясным введением фторурацила** ($500 \text{ мг}/\text{м}^2$) в 1 и во 2-й день 1 раз в 2 недели.

Nordic FLOX - Оксалиплатин** в дозе $85 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в в течение 2 ч 1 день + кальция фолинат** в дозе $60 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в струйно с последующим болясным введением фторурацила** в дозе $500 \text{ мг}/\text{м}^2$ в 1 и 2-й дни. Начало очередного курса — на 15-й день

XELOX – режим химиотерапии: оксалиплатин** ($130 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутривенно капельно в 1-й день), капецитабин** ($1000 \text{ мг}/\text{м}^2$ 2 раза в сутки в 1–14-й дни). Начало очередного курса – на 22-й день.

XELIRI – режим химиотерапии: #иринотекан** в виде 90-минутной инфузии ($180–200 \text{ мг}/\text{м}^2$ в 1-й день), #капецитабин** ($1600–1800 \text{ мг}/\text{м}^2$ в сутки внутрь в 1–14-й дни). Начало очередного курса – на 22-й день.

IFL – комбинация иринотекана** с болясными введениями кальция фолината** и фторурацила**

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 – группа злокачественных опухолей, исходящих 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 adenomatоз толстой кишки и *MUTYH*-ассоциированный полипоз, редкие гамартомные полипозные синдромы. У остальных пациентов рак ободочной кишки и ректосигмоидного отдела носит спорадический характер. Как факторы 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 2022 г. в России зарегистрировано 44 349 новых случаев рака ободочной кишки, 23 364 пациента умерли от этого заболевания. [14].

1.4. Особенности кодирования по МКБ-10 заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

C18 Злокачественное новообразование ободочной кишки

C18.0 Злокачественное новообразование слепой кишки

C18.1 Злокачественное новообразование червеобразного отростка

C18.2 Злокачественное новообразование восходящей ободочной кишки

C18.3 Злокачественное новообразование печеночного изгиба ободочной кишки

C18.4 Злокачественное новообразование поперечной ободочной кишки

C18.5 Злокачественное новообразование селезеночного изгиба ободочной кишки

C18.6 Злокачественное новообразование нисходящей ободочной кишки

C18.7 Злокачественное новообразование сигмовидной кишки

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

C18.9 Злокачественное новообразование ободочной кишки неуточненной локализации

C19 Злокачественное новообразование ректосигмоидного соединения

D01.0 Карцинома *in situ* ободочной кишки

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

Международная гистологическая классификация (ВОЗ, 2019)¹ [7, 205]

Эпителиальные опухоли

I. Доброкачественные опухоли:

8211/0 Тубулярная аденома

8261/0 Ворсинчатая аденома

8263/0 Тубулярно-ворсинчатая аденома

8220/0 Аденоматозный полип

8213/0 Зубчатая дисплазия

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

8148/2 Железистая интрапитиельная неоплазия высокой степени

8148/0 Железистая интрапитиельная неоплазия низкой степени

III. Рак:

8140/3 Аденокарцинома, БДУ²

8213/3 Зубчатая аденокарцинома³

8262/3 Аденомоподобная аденокарцинома⁴

8265/3 Микропапиллярная аденокарцинома

¹ Действующая гистологическая классификация приведена в сокращенном варианте.

² 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).

³ При правосторонней локализации опухоль часто ассоциирована с микросателлитной нестабильностью высокого уровня (MSI).

⁴ Нозологическая единица впервые введена комитетом Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer) и ВОЗ в МКБ-О в 2019 г.

8480/3 Муцинозная (слизистая) аденокарцинома⁵.

8490/3 Рак с диффузным типом роста.

8490/3 Перстневидно-клеточный рак⁶.

8560/3 Железисто-плоскоклеточный рак.

8510/3 Медуллярный рак⁷.

8220/3 Недифференцированный рак, БДУ⁸.

8033/3 Рак с саркоматоидным компонентом⁹.

8240/3 Нейроэндокринная опухоль, БДУ.

8240/3 Нейроэндокринная опухоль, G1.

8249/3 Нейроэндокринная опухоль, G2.

8249/3 Нейроэндокринная опухоль, G3.

8246/3 Нейроэндокринный рак, БДУ¹⁰.

8041/3 Мелкоклеточный рак.

8013/3 Крупноклеточный нейроэндокринный рак.

8154/3 Смешанное нейроэндокринно-ненейроэндокринное новообразование¹¹

⁵ Диагноз устанавливается, если >50 % объема опухоли представлено внеклеточной слизью, допустимо наличие перстневидноклеточных элементов (<50 % всех клеток инвазивной опухоли). Оценка степени дифференцировки аналогична таковой при типичной аденокарциноме. При правосторонней локализации опухоль часто ассоциирована с MSI.

⁶ Диагноз устанавливается, если >50 % клеток опухоли представлено перстневидноклеточными элементами. При правосторонней локализации опухоль часто ассоциирована с MSI.

⁷ При правосторонней локализации опухоль часто ассоциирована с MSI.

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

⁹ Нозологическая единица впервые введена комитетом Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer) и ВОЗ в МКБ-О в 2019 г. Является диагнозом исключения, соответствует G3–G4.

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

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 толстой кишки становится двухступенчатой вместо ранее используемой 4-ступенчатой шкалы (G1-G4):

- аденокарцинома низкой степени злокачественности (включает высоко- и умеренно дифференцированные карциномы G1-G2),
- аденокарцинома высокой степени злокачественности (включает низкодифференцированные карциномы G3).

Гистологической градации подлежат только аденокарцинома кишечного типа и слизистая аденокарцинома. Гистологическая градация зубчатой аденокарциномы, микропапиллярной аденокарциномы, диффузного рака, перстневидноклеточного рака, саркоматоидного рака, недифференцированного рака не проводится в связи с тем, что данные опухоли всегда имеют высокую степень злокачественности.

Гистологическая градация аденомоподобной аденокарциномы и медуллярного рака не проводится в связи с тем, что данные опухоли отличаются благоприятным прогнозом.

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

Заболевание может манифестировать симптомами 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 начинаться с картины острой или частичной кишечной непроходимости.

1.6.1. Стадирование рака ободочной кишки по системе TNM-8 (2017)

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

Символ Т содержит следующие градации:

- Т – первичная опухоль.
- T_x – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
- T_{is} – преинвазивный рак (интраэпителиальная инвазия или инвазия в собственную пластинку слизистой оболочки).
- T₁ – опухоль распространяется в подслизистый слой стенки кишки.
- T₂ – опухоль распространяется в мышечный слой.
- T₃ – врастание в субсерозу или неперитонизированную околокишечную клетчатку.

В отношении опухолей, расположенных в ректосигмоидном отделе ободочной кишки (покрытых брюшиной), символ Т3 применяется для обозначения распространения до субсерозы (опухоль не прорастает в серозную оболочку).

Т4 – прорастание опухоли в окружающие органы и ткани или прорастание опухоли в висцеральную брюшину.

Т4а – опухоль прорастает в висцеральную брюшину.

Т4б – опухоль прорастает в другие органы и структуры.

N – вовлечение регионарных лимфатических узлов:

Nx – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.

N0 – нет поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 – метастазы в 1–3 регионарных лимфатических узлах.

N1a – метастазы в 1 регионарном лимфатическом узле.

N1b – метастазы в 2–3 регионарных лимфатических узлах.

N1c – диссеминаты в брыжейке без поражения регионарных лимфатических узлов.

N2 – метастазы в 4 и более регионарных лимфатических узлах.

N2a – поражено 4–6 регионарных лимфатических узлов.

N2b – поражено 7 и более регионарных лимфатических узлов.

M – отдаленные метастазы:

M0 – отдаленных метастазов нет.

M1 – наличие отдаленных метастазов.

M1a – наличие отдаленных метастазов в 1 органе.

M1b – наличие отдаленных метастазов более чем в 1 органе.

M1c – метастазы по брюшине.

Группировка по стадиям представлена в 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
IIА	3	0	0
IIБ	4а	0	0
IIС	4в	0	0
III	Любая	1, 2	0
IIIA	1, 2	1	0
	1	2а	0
IIIB	3, 4а	1	0
	2, 3	2а	0
IIIC	4в	1, 2а, 2в	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. Расположение регионарных лимфатических узлов
в зависимости от локализации первичной опухоли**

Локализация опухоли	Локализация регионарных лимфатических узлов
Червеобразный 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>

1.6.2. Стадирование по Kikuchi раннего рака ободочной кишки

При планировании местного иссечения рака ободочной кишки Т1 рекомендовано уточнять стадию заболевания на основании данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) и колоноскопии в сочетании с одновременной оценкой степени инвазии ультразвуковым методом по нижеследующим критериям.

T1sm1 – глубина инвазии опухоли в подслизистый слой до 1/3 его толщины.

T1sm2 – умеренная глубина инвазии опухоли в подслизистый слой – до 2/3 его толщины.

T1sm3 – полная инвазия опухоли в подслизистый слой – на всю его толщину.

Окончательное стадирование проводится по результатам патолого-анатомического исследования операционного материала. Стадирование по Kikuchi или Haggitt возможно только при наличии в удаленном макропрепарate мышечного слоя кишечной стенки.

1.6.3. Стадирование по Haggitt малигнизированных полипов ободочной кишки

Для определения тактики лечения малигнизированных полипов ободочной кишки рекомендовано стадирование по результатам морфологического исследования.

Уровень 0 – отсутствие инвазивной карциномы.

Уровень I – инвазия в «головку» полипа.

Уровень II – инвазия в «шейку» полипа.

Уровень III – инвазия в «ножку» полипа.

Уровень IV – инвазия в «основание» полипа.

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

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

Критерии установления диагноза: жалобы, анамнез, данные физикального обследования, морфологического исследования опухолевого материала, инструментальных и лабораторных исследований.

2.1. Жалобы и анамнез

• Рекомендуется тщательный сбор жалоб и анамнеза (сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях толстой кишки) 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).

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

• Рекомендуется собрать семейный анамнез и проанализировать его на соответствие критериям Amsterdam II (приложение Г1), рекомендациям Bethesda (приложение Г2) и критериев НМИЦ колопроктологии им. А. Н. Рыжих (Приложение Г) у всех пациентов с раком ободочной кишки [2, 122, 123].

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

Комментарий: При соответствии анамнеза пациента критериям Amsterdam II, НМИЦ колопроктологии им. А. Н. Рыжих или рекомендациям Bethesda целесообразно провести исследование его опухолевого образца на наличие дефицита белков системы репарации неспаренных оснований иммуногистохимическим (ИГХ) методом, а при обнаружении данного дефекта в дальнейшем провести секвенирование соответствующего (только одного)

гена системы MMR для поиска наследственного патогенного варианта. Если же у пациента проводится поиск микросателлитной настабильности в образце опухоли, и она обнаруживается, а возможности провести исследование дефицита белков системы репарации неспаренных оснований ИГХ-методом - нет, то необходимо провести секвенирование всех 4 генов системы MMR. Если при секвенировании генов MMR патогенный вариант не обнаружен, то желателен поиск крупных вставок/делеций методом MLPA.

В случае, когда пациент не соответствует указанным критериям, но в его образце обнаружена микросателлитная нестабильность/дефицит белков системы репарации неспаренных оснований, возможно рассмотреть дальнейшее исследование генов системы MMR.

2.2. Физикальное обследование

• Больным раком ободочной кишки до начала лечения рекомендуются тщательный физикальный осмотр (включающий трансректальное пальцевое исследование) с целью исключения синхронных опухолей прямой кишки и оценка нутритивного статуса с целью определения потенциальной переносимости противоопухолевого лечения [15].

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

• Рекомендуется определение функционального статуса пациента по шкале ECOG или по шкале Карновского 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

• Рекомендуется всем больным раком ободочной кишки до начала лечения провести общий (клинический) анализ крови и анализ крови биохимический общетерапевтический, составить коагулограмму (ориентированное исследование системы гемостаза) с целью оценки потенциальной переносимости противоопухолевого лечения [16, 18].

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

Комментарий: коагулограмму обязательно выполняют у пациентов, которым назначено хирургическое лечение, у остальных – при наличии клинических показаний. Исследование уровня ракового эмбрионального антигена в крови (РЭА) показано всем пациентам на этапе первичного стадирования [18]. Перечень параметров биохимического

анализа крови и коагулограммы лечащий врач должен определять для каждого пациента индивидуально, с учетом его особенностей.

- Рекомендуется выполнять молекулярно-генетическое исследование для выявления мутаций в генах *KRAS*, *NRAS* (с указанием мутации - приложение А4), *BRAF* (с указанием класса мутации – приложение А5) и определение микросателлитной нестабильности в биопсийном (операционном) материале методом ПЦР или ИГХ исследование для выявления дефицита белков системы reparации неспаренных оснований (A08.30.040), экспрессии или амплификации *Her2* (A08.30.013.001, A08.30.036, A08.30.037), если обнаружены отдаленные метастазы, что может повлиять на выбор таргетного агента для лечения метастатического процесса [39–41, 124]. Если мутации в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* определялись методом ПЦР и они не были обнаружены, то возможно проведение дальнейшего генетического поиска методом секвенирования, что может дополнительно выявить альтерации у 14-17% пациентов. [131–133, 206, 207].

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

Комментарий: Молекулярно-генетический анализ возможно выполнять как на биопсийном материале опухоли, так и в циркулирующей опухолевой ДНК как методом ПЦР, так и секвенированием следующего поколения. Анализ циркулирующей опухолевой ДНК может быть использован при невозможности проанализировать опухолевый образец и может не отражать весь спектр молекулярных изменений в опухоли. При невозможности выполнения анализа на оптимальный спектр мутаций в генах *RAS*, необходимо рассмотреть возможность обращения в референсный центр. При метастатическом раке толстой кишки с микросателлитно нестабильным фенотипом возможно определение транслокаций генов *NTRK*, *ROS1* (Молекулярно-генетическое исследование транслокаций гена *ROS1*), *ALK* (Молекулярно-генетическое исследование транслокаций гена *ALK*), *RET* (Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *RET* в биопсийном (операционном) материале) в связи с относительно высоким шансом их наличия и наличия таргетных препаратов, нацеленных на данные мутации. В отсутствии микросателлитной нестабильности при метастатическом раке возможно рассмотреть определение соматических мутаций в генах *POLD1* и *POLE*, при этом в заключении необходимо указывать только клинически значимые [250-253]. Пациентам, которым планируется проведение химиотерапии с включением аналогов пиримидина, возможно рассмотреть определение 4 основных вариантов гена *DYPD*: с.1905+1G>A (rs3918290), с.2846A>T (rs67376798), с.1679T>G (rs55886062) и с.1236G>A (rs56038477), ассоциированных с токсичностью данного класса препаратов (Определение полиморфизма гена *DYPD*

методом ПЦР). При этом наличие гетерозиготных мутаций не всегда является отражением клинически значимого дефицита фермента дигидротириимидиндегидрогеназы, то есть при интерпретации результата нужно учитывать роль аллельного баланса в проявлении фенотипического признака [134]. Однако редкость гомозиготных вариантов данных мутаций не позволяет назначать данный анализ в рутинной практике всем пациентам. Пациентам, которым планируется проведение химиотерапии с включением иринотекана**, возможно рассмотреть определение мутаций гена *UGT1A1* (Определение полиморфизма гена *UGT1A1*), ассоциированных с токсичностью данного класса препаратов [39–41, 124]. При местнораспространенном раке ободочной кишки (*cT3N1-2M0*, *cT4N0-2M0*) до начала лечения желательно выполнять определение микросателлитной нестабильности в биопсийном (операционном) материале методом ПЦР или ИГХ исследование для выявления дефицита белков системы reparации неспаренных оснований, что может повлиять на выбор тактики ведения пациента в плане рассмотрения возможности назначения неоадьювантной системной терапии [219].

- Генетическое тестирование рекомендуется в следующих случаях:

1. 1. Подозрение на синдром Линча – секвенирование генов *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* и *PMS2* и поиск крупных делеций/вставок методом MLPA (Молекулярно-генетическое исследование мутаций в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* в крови):

- при соответствии пациента критериям Amsterdam II (приложение С), НМИЦ колопроктологии им. А. Н. Рыжих или рекомендациям Bethesda (приложение Г) и (или) наличии в его опухолевом образце MSI/dMMR

2. Подозрение на семейный аденоматоз – секвенирование гена *APC* и поиск крупных делеций/вставок методом MLPA (Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *APC* в крови):

- при наличии у пациента более 100 полипов кишечника или
- при наличии у пациента родственника 1 линии с установленным диагнозом семейного аденоматоза толстой кишки (при наличии родственника с выявленным патогенным вариантом гена *APC*).

3. Подозрение на наличие аттенуированной формы семейного аденоматоза (от 20 до 100 полипов) – секвенирование гена *APC* (Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *APC* в крови). *MUTYH*-ассоциированный полипоз – секвенирование гена *MUTYH* – пациенты, у которых выявлено более 20 полипов толстой кишки, но с отрицательным анализом на патогенный вариант *APC*:

- пациенты, у которых в семье прослеживается рецессивное наследование семейногоadenomatоза;
- пациенты, у которых полипы выявляются в более позднем возрасте (34–44 лет) [2, 16, 17].

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

Комментарий: 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 исключенными семейным adenomatозным полипозом и синдромом Линча показана консультация врача-генетика для потенциального выявления более редких заболеваний: синдромов Пейтца — Егерса, Ли — Фраумени, Блума, Коудена, ювенильного полипоза, олигодонтии и колоректального рака, *NTHL1*-ассоциированного полипоза, *POLD1* и *POLE*-ассоциированных полипозов, *PTEN*-гамартомных опухолевых синдромов [2] [<https://www.insight-group.org/syndromes/>].[3]. Учитывая разнообразие наследственных синдромов и сложность их диагностики наиболее оптимальным является применение мультигенных панелей NGS или полноэкзонного секвенирования. При наличии сегментарного поражения толстой кишки множественными полипами необходимо проводить дифференциальную диагностику с воспалительными полипами на фоне язвенного колита. [2]. При отсутствии врача-генетика в регионе необходимо рассмотреть направление пациента в федеральный центр.

Рекомендуется всем пациентам с целью постановки диагноза проводить патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала [16].

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

Комментарий. В макроскопическом описании удаленного препарата следует отразить следующие параметры [196, 199, 203, 205, 220]:

- 1) Длина удаленного отрезка кишки (см).
- 2) При наличии в макропрепарате первичной опухоли смежных органов перечислить их, указав размеры (см).
- 3) Размеры опухоли (см).
- 4) Наличие признаков перфорации серозной оболочки кишечной стенки вблизи опухоли.
- 5) Расстояние от опухоли до проксимального и дистального краев резекции (см).

- 6) При наличии двух и более первичных опухолей, отразить пункты 5-8 для каждого новообразования отдельно.

В микроскопическом описании удаленного препарата следует отразить следующие параметры для определения прогноза заболевания и тактики дальнейшего лечения:

- 1) Гистологический тип инвазивной опухоли (Классификации ВОЗ, 2019 г.).
- 2) Степень злокачественности опухоли (*после проведения неоадъюватной терапии не оценивается*).
- 3) Гистологические тип прединвазивной опухоли-предшественника (при наличии).
- 4) Глубина инвазии (pT).
- 5) Наличие микрососудистой инвазии (отрицательный результат также должен быть констатирован).
- 6) Наличие интрамуральной венозной инвазии (отрицательный результат также должен быть констатирован).
- 7) Наличие экстрамуральной венозной инвазии (отрицательный результат также должен быть констатирован).
- 8) Указать общее число исследованных лимфатических узлов.
- 9) Указать число лимфатических узлов с метастазами (pN+).
- 10) Указать число лимфатических узлов с микрометастазами¹² (pN+).
- 11) Указать число лимфатических узлов с изолированными опухолевыми клетками¹³ (pN0).
- 12) Наличие периневральной инвазии (отрицательный результат также должен быть констатирован).
- 13) Гистологическая градация инвазивного фронта опухоли (tumor-budding) по 3-ступенчатой схеме International Tumor Budding Consensus Conference (*после проведения неоадъюватной терапии не оценивается*).
- 14) Наличие в периколярной жировой ткани изолированных опухолевых депозитов без предсуществующих структур лимфатического узла (иначе следует относить к метастазу), сосудистых структур (иначе следует относить к сосудистой инвазии) или нервов (иначе следует относить к периневральной инвазии).
- 15) Наличие поражения проксимального края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован).

¹² Скопления опухолевых клеток в лимфатическом узле в наибольшем измерении 0,2-2 мм.

¹³ Скопления опухолевых клеток в лимфатическом узле в наибольшем измерении менее 0,2 мм.

16) Наличие поражения дистального края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован).

17) Поражение наиболее удалённого от опухоли лимфатического узла вдоль сосудистого пучка – лимфатический узел маркирован врачом-хирургом (отрицательный результат также должен быть констатирован).

18) При наличии предшествующей неоадьювантной терапии указать степень регрессии опухоли и название использованной шкалы по оценки регрессии опухоли (предпочтительно использование шкал Mandard или Ryan) [220].

¹³ Скопления опухолевых клеток в лимфатическом узле в наибольшем измерении 0,2-2 мм.

¹⁴ Скопления опухолевых клеток в лимфатическом узле в наибольшем измерении менее 0,2 мм.

Рекомендуется в случае показаний к определению биомаркеров и их выполнении с помощью иммуногистохимически реакций при микроскопическом описании при патологоанатомическом исследовании операционного материала указывать результаты дополнительных исследований:

- 1) Статус белков системы восстановления ДНК, дефицит/профицит MMR (антитела к белкам MLH1, PMS2, MSH2 и MSH6, интерпретация результатов в соответствие с рекомендациями производителя тест-системы РЗН 2021/13285, РЗН 2020/13154, РЗН 2020/13153, РЗН 2021/13312 [248]).
- 2) Наличие в опухоли мутации BRAFV600E может быть определено и с помощью иммуногистохимического теста (рекомендовано к использованию антитело BRAFV600E клон VE1, интерпретация результатов в соответствие с рекомендациями производителя тест-системы РЗН 2020/13032).
- 3) Наличие в опухоли экспрессии Her2 (рекомендовано к использованию антитело Her2, клон 4B5, интерпретация результатов может быть выполнена в соответствие с результатами валидационного исследования [246] или с применением шкалы для adenокарциномы желудка [247]).
- 4) Наличие в опухоли экспрессии NTRK (рекомендовано к использованию антитело pan-TRK, клон EPR17341, интерпретация результатов в соответствие с рекомендациями производителя тест-системы РЗН 2021/14900).

- 5) Наличие в опухоли экспрессии ALK (рекомендовано к использованию антитело ALK, клон D5F3, интерпретация результатов в соответствие с рекомендациями производителя тест-системы РЗН 2020/9786).
- 6) Наличие в опухоли экспрессии ROS1 (рекомендовано к использованию антитело ROS1, клон SP384, интерпретация результатов в соответствие с рекомендациями производителя тест-системы РЗН 2021/13902).

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

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- Больным раком ободочной кишки до начала лечения рекомендуется выполнять колоноскопию с биопсией (Биопсия ободочной кишки эндоскопическая) с целью определения локализации опухоли, степени опухолевого стеноза, исключения синхронных злокачественных новообразований и полипов толстой кишки, получения материала для морфологического исследования. Для получения достаточного количества материала требуется выполнить забор нескольких (3–5) образцов тканей стандартными эндоскопическими щипцами [16, 19, 20].

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

Комментарий: план лечения не следует составлять до получения данных патолого-анатомического исследования биопсийного материала. При подслизистом инфильтративном росте опухоли возможен ложноотрицательный результат, что требует повторной биопсии. Чувствительность и специфичность метода возрастают при использовании современных технологий эндоскопической визуализации (увеличительной эндоскопии, узкоспектральной эндоскопии, хромоэндоскопии, флуоресцентной диагностики). При выявлении синхронных полипов толстой кишки показано их удаление (Удаление полипа толстой кишки) до начала лечения рака ободочной кишки с целью исключения случаев синхронного рака на фоне полипов.

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

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

Комментарий: в 4–5 % случаев встречаются синхронные образования, которые могут быть пропущены при пальпаторной ревизии во время операции [15, 16]. Ввиду этого полное обследование толстой кишки рекомендуется всем пациентам до хирургического лечения, при технической невозможности – не позднее чем через 6 мес после него. КТ-колонография по сравнению с ирригоскопией характеризуется большей чувствительностью в выявлении полипов, особенно вproxимальных отделах толстой кишки [21].

- Больным раком ободочной кишки до начала специфического противоопухолевого лечения рекомендуется выполнять компьютерную томографию (Компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болясным контрастированием) или МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием для оценки местной распространенности опухоли и исключения метастатического поражения органов брюшной полости [23].

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

Комментарий: КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием с использованием неионных йодсодержащих препаратов в большинстве развитых стран является стандартом уточняющей диагностики при раке ободочной кишки. МРТ обладает большей, чем КТ, чувствительностью и специфичностью в выявлении метастатического поражения печени, однако уступает КТ в оценке локальной распространенности опухоли ввиду более низкого пространственного разрешения. В протоколе КТ или МРТ следует отражать: расстояние от края опухоли до наиболее близкого анатомического ориентира (купола слепой кишки, печеночного/селезеночного изгиба или анального отверстия), протяженность опухоли вдоль кишечной стенки, наличие инвазии в мезоколон и ее глубину, наличие инвазии в брюшину, наличие лимфатических узлов мезоколона и забрюшинного пространства с признаками метастатического поражения и их размеры, наличие отдаленных метастазов, локализованных по брюшине и во внутренних органах.

- Больным раком ободочной кишки до начала лечения рекомендуется выполнять компьютерную томографию органов грудной полости с целью исключения метастатического поражения органов грудной клетки [16, 24].

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

- Рекомендуется при раке ректосигмоидного отдела и раке дистальной трети сигмовидной кишки толстой кишки до начала лечения выполнять магнитно-резонансную томографию органов малого таза с внутривенным контрастированием либо КТ малого таза с внутривенным контрастированием с целью оценки распространения опухоли [25, 26].

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

Комментарий: *MPT малого таза предпочтительнее, так как позволяет осуществить более детальную предоперационную оценку местного распространения опухолевого процесса. Внутривенное контрастирование при MPT малого таза для оценки местного распространения не требуется. При направлении на MPT необходимо четко сформулировать цель исследования и указать предполагаемую локализацию опухоли для выбора корректного протокола сканирования.*

- Всем больным раком ободочной кишки до начала лечения рекомендуется выполнять регистрацию электрокардиограммы с целью оценки потенциальной переносимости противоопухолевого лечения [27].

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

- Рекомендуется оценивать резектабельность метастазов в печени по данным МРТ брюшной полости с внутривенным контрастированием или компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием с использованием рентгеноконтрастных средств, содержащих йод. 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).

Комментарий: *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 позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ-КТ) с 18-фтордезоксиглюкозой и внутривенным контрастированием (Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с туморотропными РФП с контрастированием). МРТ обладает наиболее высокой чувствительностью по сравнению с другими диагностическими методами, в особенности в отношении метастазов размером <1 см [32], при этом предпочтение следует отдавать МРТ с парамагнитными контрастными средствами (гадоксетовой кислотой**), так как они позволяют повысить чувствительность метода в отношении мелких метастазов в печени [135]. Не допускается планирование резекции метастазов на основании только данных УЗИ печени или КТ без внутривенного контрастирования.*

- Рекомендуется при сомнительном подозрении на метастатическое поражение печени выполнять биопсию очаговых образований под контролем УЗИ, если их верификация принципиально меняет тактику лечения [35].

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

- Рекомендуется выполнять остеосцинтиграфию (Сцинтиграфия костей всего тела) или ПЭТ/КТ (Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с туморотропными РФП) 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 (Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с туморотропными РФП) при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ, если подтверждение их наличия принципиально меняет тактику лечения [31, 36].

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

Комментарий: метаанализ данных рандомизированных исследований, посвященных оценке необходимости выполнения ПЭТ-КТ для исключения экстрапеченочных метастазов при решении вопроса о проведении метастазэктомии печени, показал, что данный метод обследования меняет тактику лечения у 8 % пациентов и не влияет на общую выживаемость [36].

- Рекомендуется выполнять лапароскопию (Лапароскопия диагностическая) 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 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 выполнять ее повторно для исключения или подтверждения наличия рака ободочной кишки [1].

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

- Рекомендуется пациентам с подозрением на рак ободочной кишки при отрицательном результате повторной биопсии (диагноз новообразования не верифицирован) для определения тактики лечения принимать решение о необходимости выполнения очередной биопсии индивидуально, с учетом наличия признаков злокачественного роста по данным эндоскопических и рентгенологических исследований [1].

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

- Рекомендуется при подготовке к хирургическому лечению, выборе алгоритма лечения и оценке функционального статуса пациента выявлять сопутствующие

заболевания и проводить необходимые диагностические исследования в соответствии с клиническими рекомендациями по данным заболеваниям, состояниям [38].

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

Комментарий: проводятся эхокардиография, холтеровское мониторирование сердечного ритма, исследование функции внешнего дыхания (Бодиплетизмография), ультразвуковая допплерография сосудов шеи (Дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий) и нижних конечностей, (Ультразвуковая допплерография сосудов (артерий и вен) нижних конечностей) консультации врача-кардиолога, врача-эндокринолога, врача-невролога и других профильных специалистов.

• Рекомендуется рассматривать возможность применения программ машинного обучения (искусственного интеллекта) в патоморфологических, молекулярно-генетических исследованиях, средствах визализации злокачественных опухолей в рамках научных работ.

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

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, 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 помощью, в связи с чем в конкретной клинической ситуации оно определяется инструкциями по применению конкретных лекарственных препаратов с учетом описанных в инструкциях мер предосторожности; также возможна коррекция доз в зависимости от состояния пациента. Отклонения от инструкции должны быть оправданы клинической ситуацией и подтверждены решением врачебной комиссии медицинской организации. Смена режимов химиотерапии, изменение доз препаратов в схеме не подразумевает проведения для этого онкологического консилиума, а определяется лечащим врачом. Лечение нейроэндокринных опухолей и нейроэндокринного рака ободочной кишки или ректосигмоидного перехода рассматривается в специализированном разделе клинических рекомендаций.

Порядок и рекомендации по обезболиванию при раке ободочной кишки или ректосигмоидного перехода соответствуют рекомендациям, представленным в клинических рекомендациях «Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи» [16].

Специальных рекомендаций по диетотерапии, отличных от таковых при других формах злокачественных новообразований, не требуется. При наличии симптомов кишечной непроходимости врач индивидуально дает рекомендации по питанию и ограничению определенных продуктов.

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

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

Комментарий: по показаниям дополнительно проводится адьювантная/неoadьювантная химиотерапия.

- При раннем раке ободочной кишки 0–I стадии (Tis–T1N0M0) рекомендуется рассмотреть возможность применения высокоеффективных органосохраняющих и функционально-щадящих способов лечения (эндоскопическая резекция слизистой оболочки с диссекцией в подслизистом слое (Эндоскопическая резекция слизистой толстой кишки)) [43, 44].

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

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

Факторы неблагоприятного прогноза:

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

Эндоскопическая резекция слизистой оболочки допускается при инвазивных формах рака ободочной кишки (уровни I–III по классификации Haggitt) при отсутствии факторов

неблагоприятного 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 >uT1sm1 (при эндоскопическом УЗИ) является абсолютным противопоказанием к выполнению эндоскопической резекции слизистой оболочки (требуется удаление сегмента кишки). Наличие инвазивного рака в полипах на широком основании ($\geq T1sm1$) приравнивается к уровню IV по классификации Haggitt и требует резекции соответствующего участка ободочной кишки. Остальные факторы неблагоприятного прогноза (поражение краев резекции, лимфатическая, сосудистая, периневральная инвазия) определяются после эндоскопической резекции. При их выявлении осуществляют дополнительную резекцию соответствующего сегмента кишки [45].

- При резектабельном локализованном и местно-распространенном раке ободочной кишки I-II стадий (T1sm2–4N0–2M0) рекомендуется при отсутствии абсолютных противопоказаний на 1-м этапе проводить хирургическое лечение; объем операции определяется локализацией и местным распространением опухоли [46].

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

*Комментарий: при резектабельном местно-распространенном раке ободочной кишки II стадии (T4N0M0) или III стадии (T3–4N1–2M0) левосторонней локализации и отсутствии MSI/dMMR возможно рассмотреть проведение в течение 6–12 недель химиотерапии по схеме FOLFOX или XELOX при отсутствии абсолютных противопоказаний и невозможности проведения на 1-м этапе хирургического лечения [136]. Проведение неоадьювантной химиотерапии снижает риск резекции других органов при стадии T4b и не подразумевает добавления таргетных препаратов или интенсификации режима лечения до FOLFOXIRI. При резектабельном местно-распространенном раке ободочной кишки III стадии (T1–4N1–2M0) независимо от локализации, при наличии MSI/dMMR возможно рассмотреть проведение в течение 12–27 недель терапии пембролизумабом** или ниволумабом** или #пролголимабом** или комбинацией шипилумаба** и ниволумаба** при отсутствии абсолютных противопоказаний и невозможности проведения на 1-м этапе хирургического лечения [136, 249].*

- При нерезектабельном раке ободочной кишки (cT4N0–2M0) 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).

Комментарий: при нерезекtableном раке ободочной кишки ($T4bN0-2M0$) рекомендуется проведение индукционной химиотерапии на основе оксалиплатина** и фторипиридинов (6–12 недель) с последующим направлением пациентов в крупные хирургические центры для повторной оценки возможности удаления опухоли. У пациентов с MSI рекомендуется проведение предоперационной иммунотерапии (пембролизумабом**, ниволумабом**, #пролголимабом** или комбинацией ниволумаба** с ипилимумабом**) на протяжении до 12-27 нед. при отсутствии прогрессирования и до 12 мес. при сохраняющейся нерезекtableности [249]. При невозможности 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 противоопухолевая лекарственная терапия по принципам лечения метастатического колоректального рака. При раке толстой кишки у функционально неоперабельного пациента (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, если 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 врача-хирурга, врача-терапевта, врача-анестезиолога-реаниматолога.

- При генерализованном раке ободочной кишки с резекtableными/потенциально резекtableными синхронными метастазами в печени или легких (M1a) рекомендуется при исходной возможности выполнения R0-резекции метастазов рака ободочной кишки в печени или легких, а также при переходе метастатического поражения этих органов в резекtableное состояние в процессе химиотерапевтического лечения проводить резекцию указанных органов с метастазами (Резекция печени атипичная, Резекция сегмента (сегментов) печени, Гемигепатэктомия, Радиочастотная абляция, термоабляция, криодеструкция опухолей печени, «Резекция легкого (более одной доли)», Удаление новообразования легкого (атипичная резекция) видеоторакоскопическое) [16, 49–51, 125].

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

- Рекомендуется тактику лечения всех пациентов с изолированным метастатическим поражением печени/легких на врачебном консилиуме обсуждать совместно с врачами-торакальными хирургами или абдоминальными врачами-хирургами, или врачами-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).

Комментарий: тактика лечения зависит от исходной резектабельности метастатических очагов. Наилучших результатов можно добиться при достижении края резекции ≥ 1 мм [49–52]. Операцию необходимо выполнять, как только метастазы станут резектабельными. Пролонгация химиотерапии может приводить к повышению частоты токсических поражений печени, а также к «исчезновению» части метастазов, что затруднит их идентификацию хирургом во время резекции. При наличии симптомной первичной опухоли (при угрозе кишечной непроходимости или кровотечения) на 1-м этапе проводится хирургическое удаление первичной опухоли с лимфодиссекцией. Радиочастотная аблация метастазов в печени или стереотаксическое лучевое воздействие может стать как дополнением к резекции печени для достижения радикальности вмешательства, так и самостоятельным методом лечения при невозможности хирургического удаления [54]. Применение локальных методов лечения метастазов может рассматриваться как при олигопрогрессировании, так и при олигометастатическом поражении органов и во второй и последующих линиях системного лечения. Внутриартериальная химиотерапия остается экспериментальным методом и не рекомендована к рутинному применению в 1-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 адьювантной химиотерапии (6 мес. лечения по схеме FOLFOX, XELOX, применение аналогов пирамидинов в монорежиме) [54, 55].

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

Комментарий: альтернативой немедленному хирургическому лечению является проведение периоперационной системной химиотерапии (FOLFOX, XELOX). Данный вариант стратегии следует выбрать при высоком риске прогрессирования заболевания (например, при высоком риске по классификации Fong или любой другой). После 8–12 недель терапии 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 (МКА) к химиотерапии при резектируемых метастазах в печени не показано, так как оно может ухудшить отдаленные результаты [51, 53]. При низком риске прогрессирования заболевания (например, при низком риске по классификации Fong или любой другой), возможна опция и наблюдения, если хирургическое удаление метастазов выполнялось на первом этапе.

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

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

Комментарий: оптимальной опцией для повышения резектируемости является применение «тройной» комбинации FOLFOXIRI [57, 58]. После 4–6 циклов следует повторно оценить резектируемость, при отсутствии прогрессирования осуществляют одновременное или последовательное удаление метастазов и первичной опухоли. Далее проводится адьювантная 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 нерезектируемыми метастазами [16].

- При потенциально резектируемых метастатических очагах в случае отсутствия мутации RAS и BRAF, отсутствие гиперэкспрессии или амплификации Her/2 и отсутствия MSI рекомендуется рассмотреть возможность добавления к химиотерапии (режимы FOLFIRI, FOLFOX, FOLFOXIRI) цетуксимаба** или панитумумаба** независимо от локализации первичной опухоли [16, 39–42, 57].

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

Комментарии: Комбинация FOLFOXIRI с анти-EGFR-антителами характеризуется большей токсичностью и не привела к увеличению частоты объективных эффектов и выживаемости в сравнении с двойными комбинациями и анти-EGFR - антителами.

- При потенциально резектируемых метастатических очагах в случае наличия мутации RAS рекомендовано рассмотреть возможность добавления бевацизумаба** к режимам химиотерапии FOLFOX, XELOX, FOLFIRI или FOLFOXIRI независимо от локализации первичной опухоли [16, 39, 42, 59].

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

- При потенциально резектируемых метастатических очагах при наличии мутации BRAF и отсутствии MSI рекомендовано добавление бевацизумаба** к режимам химиотерапии FOLFOX, XELOX, FOLFIRI или FOLFOXIRI независимо от локализации первичной опухоли [16, 57, 58].

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

Комментарии: в случае назначения таргетных препаратов после перехода метастазов в резектируемое 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 R1/2 резекции возможно продолжение предоперационной комбинации химиопрепаратов и МКА до суммарной продолжительности 6 мес.

- При потенциально резектируемых метастазах при MSI рекомендовано назначение в 1-й линии комбинации ниволумаба** и ипилимумаба** или, при отсутствии мутаций в генах RAS, пембролизумаба**, ниволумаба** или #пролголимаба** в монорежиме до прогрессирования или перехода опухоли в резектируемое состояние. Также допустима комбинация режимов FOLFOX или XELOX с ниволумабом** или пембролизумабом**. Оптимальная продолжительность иммунотерапии после выполнения R0-резекции точно не определена, но при удовлетворительной переносимости рекомендуется продолжать до 1 года с учетом предоперационного этапа [137, 138, 249].

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

Уровень убедительности рекомендаций для комбинации ниволумаба и ипилимумаба** – А (уровень достоверности доказательств – 2).**

Уровень убедительности рекомендаций для монотерапии ниволумаба и #пролголимаба** – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

- При генерализованном раке ободочной кишки с незеректабельными синхронными метастазами рекомендуется применение комбинаций химиопрепаратов (FOLFOX, XELOX, XELIRI, FOLFIRI, FOLFOXIRI) с добавлением или без добавления таргетных препаратов (цетуксимаб**, панитумумаб**, бевацизумаб**) [16] или, при MSI, монотерапии анти-PD1-антителами – ниволумабом** или пембролизумабом** или #пролголимабом** – в монорежиме, или комбинацией ниволумаба** и ипилимумаба** [137, 138, 249].

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

*Комментарий: цетуксимаб** или панитумумаб** применяются при отсутствии мутации RAS, BRAF и отсутствии гиперэкспрессии HER-2 / neu и отсутствии MSI, а также при 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 аналогами тиримидинов в струйных режимах (режим Мейо, FLOX, Nordic Flox, IFL). При левосторонней локализации первичной опухоли предпочтение в комбинации с анти-EGFR-антителами отдается режимам FOLFOX или FOLFIRI. При правосторонней локализации первичной опухоли предпочтение в комбинации с бевацизумабом отдается режиму FOLFOXIRI. У пациентов с мутациями в генах RAS, BRAF, гиперэкспрессии HER2neu вне зависимости от локализации первичной опухоли рекомендуется применение бевацизумаба** в комбинации с режимами FOLFOX, FOLFIRI, XELOX, XELIRI, FOLFOXIRI, монотерапия фтортиридинами. 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 1,5–3 мес проводится оценка эффективности терапии.*

Различные методы эмболизации печеночной артерии (Эндоваскулярная эмболизация сосудов при новообразованиях печени и желчевыводящих путей), внутриартериальная химиотерапия могут применяться у отдельных пациентов с изолированным или преобладающим метастатическим поражением печени при исчерпании возможностей системной терапии или с целью увеличения шансов перевода в операбельное состояние метастазов в печени. 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 резектируемое состояние, подлежат паллиативному лекарственному лечению (см. раздел 3.3). При изолированном поражении метастазами брюшины после достижения ремиссии на фоне системной терапии в течение 4–6 месяцев, рекомендовано рассмотреть возможность удаления метастазов с брюшины (Удаление внеорганной опухоли). Применение в данной ситуации изолированной гипертермической химиоинфузии оказалось неэффективным по результатам рандомизированных исследований. Применение метода РІРАС в настоящее время при раке толстой кишки может рассматриваться только в рамках клинических исследований [221],

- В случае метахронных резектируемых метастазов рака ободочной кишки в печени или легких или при резектируемых рецидивах рекомендуется проводить операцию с адьювантной химиотерапией в течение 6 мес (FOLFOX или XELOX или аналогами пирамидинов) или периоперационную химиотерапию в режимах FOLFOX или XELOX (в течение 3 мес до операции и 3 мес после нее), если ранее адьювантная 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 раке ободочной кишки у функционально-неоперабельного пациента (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: данная ситуация может рассматриваться, когда 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 врача-хирурга, врача-терапевта, врача-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 абдоминального врача-хирурга, врача-радиотерапевта и врача-онколога на основании результатов дооперационного обследования с определением клинической стадии заболевания. При нерезекtablem поражении печени (доказанном на консилиуме с участием врачей-хирургов, специализирующихся на хирургии печени) с благоприятным прогнозом (возраст ≥ 65 лет, достигнут контроль болезни в течение не менее 3 месяцев на фоне системной противоопухолевой терапии, проведено не более 3 линий лечения, функциональный статус по шкале ECOG 0-1, дикий тип гена BRAF, уровень РЭА менее 80 нг/мл или его снижение более, чем на 50% в сравнении с уровнем до начала системного лечения, первичная опухоль удалена, отсутствие экстрапеченочных проявлений болезни, уровень тромбоцитов более 80 000 в мкл и лейкоцитов более 2500 в мкл), возможно рассмотреть трансплантацию печени [232]

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 слоев 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;
- признаки инвазии ножки полипа, инвазии за пределы подслизистого слоя.

Возможные варианты:

- эндоскопическая полипэктомия (*Удаление полипа толстой кишки эндоскопическое*);
- эндоскопическая подслизистая резекция (*Эндоскопическая резекция слизистой толстой кишки*).

Наиболее частые осложнения – болевой синдром, кровотечение, перфорация.

Следует учитывать, что при последующем патолого-анатомическом исследовании материала эндоскопически резецированного раннего рака ободочной кишки будут выявлены пациенты, которым потребуется резекция соответствующего участка толстой кишки, например пациенты со стадией $>pT1$ или поражением краев резекции.

- Не рекомендуется рутинная механическая подготовка кишечника [63].

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

Комментарий: 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).

Комментарий: лапароскопические резекции ободочной кишки (*Гемиколэктомия левосторонняя с использованием видеоэндоскопических технологий, Гемиколэктомия правосторонняя с использованием видеоэндоскопических технологий, Резекция поперечно-ободочной кишки с использованием видеоэндоскопических технологий, Резекция сигмовидной кишки с использованием видеоэндоскопических технологий, Обструктивная резекция сигмовидной кишки с использованием видеоэндоскопических технологий, Резекция прямой кишки передняя с использованием видеоэндоскопических технологий, Лапароскопически-ассистированная колэктомия с формированием илеоректального анастомоза*) имеют ряд преимуществ: ранняя реабилитация пациентов, снижение частоты развития спаечного процесса и его выраженности, меньшая потребность в использовании 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. Возможно использование роботической хирургической технологии (Гемиколэктомия левосторонняя роботассистированная, Гемиколэктомия правосторонняя роботассистированная, Резекция сигмовидной кишки роботассистированная).

- **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) [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 (Обструктивная резекция сигмовидной кишки) (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 (Комбинированная резекция сигмовидной кишки с резекцией соседних органов) 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 ≥ 5 см от опухоли при операциях по поводу рака ободочной кишки ректосигмоидного отдела толстой кишки [64–67].

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

Комментарий: 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 экстремальным 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 (Формирование обходного анастомоза толстой кишки)) с последующим направлением пациента на плановое хирургическое лечение в специализированную клинику. При локализации опухоли в слепой, восходящей ободочной кишке, печеночном изгибе ободочной кишки,proxимальной трети поперечной ободочной кишки допустимо формирование первичного анастомоза [68, 69, 70].

3.2. Адъювантная химиотерапия

- Рекомендуется выявлять факторы риска прогрессирования у пациентов со II стадией заболевания с целью определения прогноза и выбора адъювантного лечения [47].

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

- Рекомендовано назначать адьювантную химиотерапию пациентам с раком pT4N0 или pT1–4N+, а также она может быть рекомендована пациентам с раком ободочной кишки pT3N0M0 и факторами неблагоприятного прогноза (низкой степенью дифференцировки, лимфоваскулярной/периневральной инвазией, при проведении операции в условиях кишечной непроходимости/перфорации/перитонита, при операции с неадекватным объемом лимфодиссекции (если изучено <12 лимфатических узлов), tumor-budding (BD3), уровне РЭА >5 нг/мл до операции или $>2,5$ нг/мл после операции, наличие позитивных смызов с брюшины или наличие циркулирующей опухолевой ДНК после операции) [47].

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

Комментарий: необходимо исследование биопсийного (операционного) материала на наличие микросателлитных повторов ДНК методом ПЦР (Определение микросателлитной нестабильности в биопсийном (операционном) материале методом ПЦР) или имmunогистохимическое исследование на наличие дефицита белков системы reparacji неспаренных оснований (Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала толстой кишки с применением иммуногистохимических методов) при II стадии болезни с целью определения показаний к адьювантной химиотерапии [47, 71, 72]. При II стадии болезни в случае наличия информации о выявлении в послеоперационном периоде циркулирующей опухолевой ДНК (определенной, методом, доказавшим в проспективном исследовании свое прогностическое значение) рекомендуется рассмотреть назначение адьювантной химиотерапии – 4–8 курсов по схеме XELOX или 12 курсов по схеме FOLFOX; при отсутствии в послеоперационном периоде циркулирующей опухолевой ДНК в плазме крови при II стадии болезни (T3N0M0 с клиническими факторами риска) возможно рассмотреть наблюдение [223, 231].

При раке ободочной кишки pT3N0M0 с единственным фактором неблагоприятного прогноза при неизвестном статусе MSI или при микросателлитной стабильности рекомендуется проведение адьювантной химиотерапии аналогами пирамидина в монорежиме в течение 6 мес (которые можно применять в различных вариантах: инфузионный (режим de Gramont) или перорально (карецитабин**)) (табл. 3 или по схеме XELOX в течение 3 мес. При MSI в случае pT3N0M0 (при лимфоваскулярной инвазии и / или G3) рекоменду-

ется наблюдение. При MSI в случае pT3N0M0 (при изучении менее 12 лимфоузлов (данных по риску прогрессирования при изучении менее 20 лимфоузлов не представлено в литературе), наличии периневральной инвазии, R1 резекции) рекомендуется адъювантная химиотерапия по схеме XELOX в течение 3 мес. При MSS в случае pT3N0M0 и при 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).

Таблица 3. Режимы применения оксалиплатина
и аналогов пиримицина в лечении колоректального рака**

Режим	Схема
Модифицированный FOLFOX 6	Оксалиплатин** в дозе 85 мг/м ² в виде 2-часовой инфузии в 1-й день, кальция фолинат** в дозе 400 мг/м ² в/в в течение 2 ч с последующим болюсным введением фторурацила** в дозе 400 мг/м ² в/в струйно и 46-часовой инфузией #фторурацила** в дозе 2400 мг/м ² (по 1200 мг/м ² в сутки). Начало очередного курса – на 15-й день [159]
XELOX	Оксалиплатин** в дозе 130 мг/м ² в 1-й день, капецитабин** в дозе 2000 мг/м ² в сутки в 1–14-й или 1–15-й дни (в зависимости от времени начала терапии: если введение начинается в первой половине 1-го дня цикла, то длительность – 14 дней). Начало очередного курса – на 22-й день [126, 160]
FLOX	Оксалиплатин** в дозе 85 мг/м ² в течение 2 ч (1, 15 и 29-й дни каждого цикла) + кальция фолинат** в дозе 20 мг/м ² в/в струйно с последующим болюсным введением фторурацила** в дозе 500 мг/м ² еженедельно в течение 6 нед с последующим 2-недельным перерывом [161]
FLOX (Nordic)	Оксалиплатин** в дозе 85 мг/м ² в/в в течение 2 ч 1 день + кальция фолинат** в дозе 60 мг/м ² в/в струйно с последующим болюсным введением фторурацила** в дозе 500 мг/м ² в 1 и 2-й дни. Начало очередного курса — на 15-й день [162, 163]

- При раке ободочной кишки pT4N0M0 вне зависимости от статуса 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).

- Пациентам со стадией pT1–3N1M0 рака ободочной кишки рекомендуется проводить адъювантную химиотерапию по схеме XELOX в течение 3 мес либо по схеме FOLFOX в течение 6 мес с целью снижения риска прогрессирования заболевания [73].

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

Комментарий: *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 раке ободочной кишки pN2 или pT4N1 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).

Комментарий: *по опубликованным данным, абсолютные различия 5-летней общей выживаемости после 3- и 6-месячной адъювантной химиотерапии не превышают 1% [139]. Поэтому даже при неблагоприятном прогнозе после 4 курсов терапии в режиме XELOX при неудовлетворительной ее переносимости возможно обсуждение с пациентом возможности ее прекращения или, что более оптимально, переход на монотерапию аналогами пиримидинами [164]. 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**, цетуксимаб**, панитумумаб**, афлиберцепт**, регографениб**; нет данных и об эффективности иммунотерапии в адъювантном режиме [74, 75]. Выигрыш от добавления оксалиплатина** к аналогам пиримидина у пациентов 70 лет и старше уступает таковому у более молодых пациентов. В связи с этим применение оксалиплатина** в этой возрастной группе решается индивидуально – в зависимости от стадии, сопутствующей патологии и ожидаемой продолжительности жизни. Для понимания рисков развития осложнений 3-5 степени при применении комбинаций препаратов и необходимости коррекции доз препаратов у лиц*

старше 70 лет, желательно проведение комплексной гериатрической оценки (tuscarg.org), что позволит повысить качество жизни данных пациентов и преемственность проводимого лечения [140, 141].

- При проведении адьювантной химиотерапии и отсутствии медицинских противопоказаний рекомендуется 1-й курс адьювантной химиотерапии проводить не позднее 8 недель с даты хирургического вмешательства [255].

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

Комментарий: *Оптимальный срок начала адьювантной терапии – в течение 28 дней с момента оперативного лечения в случае отсутствия послеоперационных осложнений. При сроке >2 мес проведение адьювантной химиотерапии малоэффективно. Если адьювантное лечение не было начато в течение 3–4 мес при отсутствии признаков прогрессирования, пациент остается под динамическим наблюдением.*

3.3. Паллиативная химиотерапия

- Пациентам со злокачественными опухолями толстой кишки рекомендуется проведение противоопухолевой лекарственной терапии в соответствии с общими принципами, изложенными в «Практических рекомендациях по общим вопросам проведения противоопухолевой лекарственной терапии» Российского общества клинической онкологии [165].

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

- У пациентов с нерезектабельными метастазами и малосимптомной первичной опухолью рекомендуется не удалять первичную опухоль [142].

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

Комментарий: *по результатам проспективных рандомизированных исследований, удаление бессимптомной первичной опухоли при нерезектабельных метастазах не улучшает ни выживаемость без прогрессирования, ни общую выживаемость, однако ухудшает переносимость химиотерапии.*

- Рекомендуется у отдельных пациентов с малосимптомным процессом (в объективном состоянии, оцениваемом в 0–1 балл по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) (приложение Г4)) при невозможности назначения в терапии 1-й линии

иринотекана** или оксалиплатина** назначать в качестве 1-й линии монотерапию аналогами пиримидина с добавлением или без добавления таргетных препаратов в зависимости от мутационного статуса и локализации первичной опухоли (табл. 4). При прогрессировании заболевания рекомендуется рассмотреть возможность добавления к режиму оксалиплатина**, а в 3-й линии – иринотекана** в редуцированных дозах [16, 76–78]. При MSI возможно назначение в первой линии пембролизумаба**, ниволумаба**, #пролголимаба** в монорежиме или комбинации ипилимумаба** с ниволумабом** [249].

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

Таблица 4. Режимы применения аналогов пиримидина в лечении колоректального рака

Режим	Схема
Модифицированный LV5FU2 (модифицированный режим de Gramont)	Кальция фолинат** в дозе 400 мг/м ² в/в в течение 2 ч с последующим болюсным введением фторурацила** в дозе 400 мг/м ² и последующей 46-часовой инфузией #фторурацила** в дозе 2400 мг/м ² (по 1200 мг/м ² в сутки). Начало очередного курса – на 15-й день [143]
Модифицированный LV5FU2 (модифицированный режим de Gramont) + цетуксимаб**	Кальция фолинат** в дозе 400 мг/м ² в/в в течение 2 ч с последующим болюсным введением фторурацила** в дозе 400 мг/м ² и последующей 46-часовой инфузией #фторурацила** в дозе 2400 мг/м ² (по 1200 мг/м ² в сутки). Цетуксимаб** в дозе 400 мг/м ² в виде 1-часовой инфузии в 1-й день, далее по 250 мг/м ² еженедельно или в режиме 500 мг/м ² в/в капельно 1 раз в 2 нед [144, 166]. Начало очередного курса – на 15-й день

Окончание табл. 4

Режим	Схема
Модифицированный LV5FU2 (модифицированный режим de Gramont) + панитумумаб**	Кальция фолинат** в дозе 400 мг/м ² в/в в течение 2 ч с последующим болясным введением фторурацила** в дозе 400 мг/м ² и последующей 46-часовой инфузией #фторурацила** в дозе 2400 мг/м ² (по 1200 мг/м ² в сутки). Панитумумаб** в дозе 6 мг/кг в виде 1-часовой инфузии в 1-й день. Начало очередного курса – на 15-й день [145, 208]
Модифицированный LV5FU2 (модифицированный режим de Gramont) + бевацизумаб**	Кальция фолинат** в дозе 400 мг/м ² в/в в течение 2 ч с последующим болясным введением фторурацила** в дозе 400 мг/м ² и последующей 46-часовой инфузией #фторурацила** в дозе 2400 мг/м ² (по 1200 мг/м ² в сутки). Бевацизумаб** в дозе 5 мг/кг в/в капельно в 1-й день. Начало очередного курса – на 15-й день [146, 209]
Модифицированный LV5FU2 (модифицированный режим de Gramont) + рамуцирумаб**	Кальция фолинат** в дозе 400 мг/м ² в/в в течение 2 ч с последующим болясным введением фторурацила** в дозе 400 мг/м ² и последующей 46-часовой инфузией #фторурацила** в дозе 2400 мг/м ² (по 1200 мг/м ² в сутки). Рамуцирумаб** в дозе 8 мг/кг в/в капельно в 1-й день. Начало очередного курса – на 15-й день [147, 170]
Модифицированный LV5FU2 (модифицированный режим de Gramont) + #афлиберцепт**	Кальция фолинат** в дозе 400 мг/м ² в/в в течение 2 ч с последующим болясным введением фторурацила** в дозе 400 мг/м ² и последующей 46-часовой инфузией фторурацила** в дозе 2400 мг/м ² (по 1200 мг/м ² в сутки). #Афлиберцепт** в дозе 4 мг/кг в/в капельно в 1-й день. Начало очередного курса – на 15-й день [147, 148, 222]
Капецитабин**	#2000 мг/м ² в сутки внутрь в 1–14-й дни. Начало очередного курса – на 22-й день [149, 172]
Капецитабин** + бевацизумаб**	1650–2000 мг/м ² в сутки внутрь в 1–14-й дни. Бевацизумаб** в дозе 7,5 мг/кг в/в капельно в 1-й день. Начало очередного курса – на 22-й день [171, 173]

- Пациентам с удовлетворительным соматическим статусом рекомендуются и другие возможные варианты 1-й линии химиотерапии – применение двойных комбинаций препаратов FOLFOX, XELOX или XELIRI, FOLFIRI, FOLFOXIRI (расшифровка схем

представлена в табл. 3–6) на протяжении не менее 3–4 мес с последующей возможной поддерживающей терапией аналогами пиримидина [16, 79].

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

Комментарий: терапия оксалиплатином** в монорежиме малоэффективна, он должен применяться в комбинации с аналогами пиримидина. В случае дефектуры кальция фолината**, возможно уменьшить дозу кальция фолината** в режимах с инфузионным или струйным введением фторурацила** (например, FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI) до фиксированной дозы 50 мг в 1 день, или же вообще исключить из схем, без значимого влияния на их эффективность и переносимость. С целью профилактики фебрильной нейтропении при применении режима FOLFOXIRI возможно назначение #филграстима** в дозе #300 мкг или #480 мкг или 5 мкг/кг п/к через 24 часа после завершения химиотерапии до восстановления показателей нейтрофилов, или пэгфилграстима** – 6 мг п/к, или эмпэгфилграстима** – 7,5 мг п/к и через 24 часа после окончания химиотерапии 1 раз в 15 дней [201, 256, 257].

- 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).

Комментарий: если после 1-й линии терапии опухолевый процесс прогрессирует, 2-я линия терапии может быть назначена пациентам с удовлетворительным общим статусом (≤ 2 балла по шкале ECOG). 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/XELIRI – FOLFOX/XELOX (см. табл. 3, 5) [80]. В случае химиорезистентной опухоли (если заболевание прогрессирует в ходе терапии или в ближайшее время после окончания терапии с включением иринотекана**, оксалиплатина** и аналогов пиримидина) проведение дальнейшей химиотерапии не показано (может быть рассмотрена возможность проведения таргетной терапии). 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 данным поданализов рандомизированных исследований дает лучшие результаты в сравнении с режимом *FOLFOX* или *FOLFOXIRI*. При прогрессировании на фоне или после терапии 1-й линии по схеме *FOLFOXIRI* оптимальным режимом 2-й линии является *FOLFIRI*. При хорошем соматическом статусе возможно рассмотреть и повторное назначение режима *FOLFOXIRI*.

- У пациентов с MSI в 1-й линии рекомендуется назначить пембролизумаб** или ниволумаб** или #пролголимаб** в монорежиме или комбинацию ипилимумаба** с ниволумабом** [137, 138, 249].

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

Уровень убедительности рекомендаций для комбинации ниволумаба и ипилимумаба** – А (уровень достоверности доказательств – 2).**

Уровень убедительности рекомендаций для монотерапии ниволумаба и #пролголимаба** – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

Комментарий: у пациентов с мутацией в гене *KRAS* пембролизумаб** в монорежиме был менее эффективен в 1-й линии, чем у пациентов без мутаций; при применении ипилимумаба** с ниволумабом** данной тенденции отмечено не было. Ввиду риска раннего прогрессирования при монотерапии рака толстой кишки анти-PD1-антителами у пациентов с большим объемом опухолевого поражения следует рассмотреть возможность назначения комбинации режима *FOLFOX/XELOX* с пембролизумабом** или ниволумабом**. Эффективность и безопасность комбинации *FOLFOX/XELOX* с анти-PD1-антителами в 1-й линии продемонстрирована в рандомизированных исследованиях III фазы при распространенном раке желудка, а также в ретроспективных работах при колоректальном раке [233, 234]. При отсутствии прогрессирования возможно прекратить лечение после 1 года терапии анти-PD1-антителами [167, 223, 224].

Таблица 5. Режимы с применением иринотекана, таргетных препаратов и иммунопрепаратов в лечении колоректального рака**

Режим	Схема
-------	-------

FOLFIRI	Иринотекан** в дозе 180 мг/м ² в виде 90-минутной инфузии в 1-й день, кальция фолинат** в дозе 400 мг/м ² в/в в течение 2 ч с последующим болюсным введением фторурацила** в дозе 400 мг/м ² в/в струйно и 46-часовой инфузией #фторурацила** в дозе 2400 мг/м ² (по 1200 мг/м ² в сутки). Начало очередного курса – на 15-й день
FOLFOXIRI*	Иринотекан** в дозе 165 мг/м ² в виде 90-минутной инфузии в 1-й день, оксалиплатин** в дозе 85 мг/м ² в виде 2-часовой инфузии в 1-й день, кальция фолинат** в дозе 200 мг/м ² в/в в течение 2 ч с последующей 48-часовой инфузией #фторурацила** в дозе 2400-3200 мг/м ² [127]. Начало очередного курса – на 15-й день
XELIRI*	Иринотекан** в дозе 200 мг/м ² в виде 90-минутной инфузии в 1-й день, капецитабин** в дозе 1600 мг/м ² внутрь в сутки в 1–14-й дни. Начало очередного курса – на 22-й день [128]
Иринотекан**	Иринотекан 250–300 мг/м ² в виде 90-минутной инфузии в 1-й день. Начало очередного курса – на 22-й день [126, 168]

Продолжение табл. 5

Режим	Схема
Иринотекан**	Иринотекан 150–180 мг/м ² в виде 90-минутной инфузии в 1-й день. Начало очередного курса – на 15-й день [150, 210]
Бевацизумаб**	7,5 мг/кг в виде 90–60–30-минутной инфузии каждые 3 нед или 5 мг/кг каждые 2 нед (может применяться с любым режимом химиотерапии метастатического рака толстой кишки)
Афлиберцепт**	4 мг/кг в виде 1-часовой инфузии каждые 2 нед (вместе с режимом FOLFIRI или #афлиберцепт** с режимом de Gramont или иринотеканом** во 2-й и последующих линиях терапии) [148]

Цетуксимаб**	400 мг/м ² в виде 1-часовой инфузии в 1-й день, далее по 250 мг/м ² еженедельно (может применяться в монорежиме, в комбинации с иринотеканом**, с режимами de Gramont, FOLFOX, FOLFIRI и FOLFOXIRI при метастатическом раке толстой кишки). Возможно назначение #цетуксимаба** в дозе 500 мг/м ² в/в капельно 1 раз в 2 нед [129]
Панитумумаб**	6 мг/кг в виде 1-часовой инфузии каждые 2 нед (может применяться в монорежиме, в комбинации с иринотеканом**, с режимами de Gramont, FOLFOX, FOLFIRI или с режимом FOLFOXIRI при метастатическом раке толстой кишки) [211]
Рамуцирумаб**	8 мг/кг в виде 1-часовой инфузии каждые 2 нед (вместе с режимом FOLFIRI, или #рамуцирумаб** с режимом de Gramont или иринотеканом** во 2-й и последующих линиях терапии) [212]
Регорafenib**	160 мг 1 раз в день р. о. в 1–21-й дни, далее 1 нед перерыва (по инструкции); или на первом курсе #80 мг в сутки внутрь в 1-ю неделю, #120 мг в сутки внутрь во 2-ю неделю, #160 мг в сутки внутрь в 3-ю неделю, затем 1 нед перерыва. Эскалация дозы возможна только при удовлетворительной переносимости препарата. Последующие курсы проводятся в переносимой дозе препарата. [130]
Пембролизумаб**	2 мг/кг или 200 мг в/в капельно 30 мин каждые 3 нед, или 400 мг в/в каждые 6 нед (только при MSI) [82, 213]. Возможна комбинация с режимом XELOX.
Ниволумаб**	3 мг/кг или 240 мг в/в капельно 30 мин каждые 2 нед, или 480 мг в/в каждые 4 нед (только при MSI) [83]. Возможна комбинация с режимом FOLFOX или XELOX (в последнем случае в дозе 360 мг 1 раз в 3 недели)
#Пролголимаб**	1 мг/кг в/в капельно 30-60 минут каждые 2 недели (только при MSI) [249]

Режим	Схема
Ниволумаб** + ипилимумаб**	Ниволумаб** в дозе 3 мг/кг в/в капельно 30 мин каждые 3 нед и ипилимумаб** в дозе 1 мг/кг в/в капельно 30 мин 1 раз в 3 нед (4 введения, в дальнейшем продолжается монотерапия ниволумабом** в дозе 240 мг или 3 мг/кг в/в капельно 1 раз в 2 нед или 480 мг в/в капельно 1 раз в 4 нед (в 1-й и последующих линиях) (только при MSI) [84, 235]. Или #ниволумаб** в дозе 3 мг/кг в/в капельно 30 мин каждые 2 нед и #ипилимумаб** в дозе 1 мг/кг в/в капельно 30 мин 1 раз в 6 нед до прогрессирования или развития непереносимой токсичности в 1-й линии (только при MSI) [138]
#Трастузумаб** + #лапатиниб**	#Трастузумаб** в дозе 4 мг/кг в/в в 1-й день 1-го цикла, затем 2 мг/кг в/в еженедельно или 6 мг/кг в/в в 1-й день 1-го цикла, затем 4 мг/кг в/в 1 раз в 2 недели или 8 мг/кг в/в в 1-й день 1-го цикла, затем 6 мг/кг в/в 1 раз в 3 недели . #Лапатиниб** в дозе 1000 мг внутрь ежедневно (только при гиперэкспрессии или амплификации <i>Her-2/neu</i>) [133, 169]
#Трастузумаб + #пертузумаб**	#Трастузумаб** в дозе 8 мг/кг в/в – нагрузочная доза в 1-й день 1-го цикла, затем 6 мг/кг в/в каждый 21 день. #Пертузумаб** в дозе 840 мг в/в – нагрузочная доза в 1-й день 1-го цикла, затем 420 мг в/в каждый 21 день (только при гиперэкспрессии или амплификации <i>Her-2/neu</i>) [132, 133]

* Режим характеризуется более высокой, чем FOLFIRI, частотой развития диареи.

Примечание: возможность проведения химиотерапии в сочетании с таргетной терапией в соответствии с рекомендациями определяется доступностью лекарственных препаратов. В случае дефицита кальция фолината**, возможно уменьшить дозу кальция фолината** в режимах с инфузионным или струйным введением фторурацила** (например, FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI) до фиксированной дозы 50 мг в 1 день, или же вообще исключить из схем, без значимого влияния на их эффективность и переносимость.

- Ослабленным пациентам с оценкой состояния >2 баллов по шкале ECOG рекомендуется малотоксичная монохимиотерапия аналогами пиримидина с добавлением или без добавления таргетной терапии в зависимости от мутационного статуса и локализации первичной опухоли или симптоматическая терапия; пациентам с MSI можно назначить пембролизумаб** или ниволумаб** в монорежиме или комбинацию ипилимумаба** с ниволумабом** [16].

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

Комментарий: пациентам старше 70 лет желательно проведение комплексной гериатрической оценки (muscarg.org), для понимания рисков развития осложнений 3-5 степени при применении комбинаций препаратов и необходимости коррекции доз препаратов, что позволит повысить качество жизни данных пациентов и преемственность проводимого лечения.

- Рекомендуется к режимам химиотерапии на основе иринотекана**, оксалиплатина**, фторурацила** и капецитабина** при неоперабельном генерализованном раке толстой кишки рассмотреть возможность добавления МКА: бевацизумаба**, цетуксимаба** или панитумумаба**, что увеличивает продолжительность жизни [16, 81, 117].

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

Комментарий: в режиме монотерапии бевацизумаб** малоэффективен и не рекомендуется. В случае, когда результат мутационного анализа задерживается, возможно начинать химиотерапию, а в дальнейшем, при получении результата, добавлять таргетный препарат со 2-4-го курса. В случае прогрессирования возможно продолжение применения бевацизумаба** со сменой режима (ESMO-MCBS 1 балл – в соответствии со шкалой клинической пользы ESMO препараты делятся на высокий уровень эффективности – 4-5 баллов, умеренного уровня 2-3 балла, низкого уровня 0-1 балл). На сегодняшний день неизвестны клинические или молекулярные факторы, предсказывающие эффективность бевацизумаба**. Наибольшую активность бевацизумаб** демонстрирует в 1-й и 2-й линиях терапии (ESMO-MCBS 3 балла); 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 МКА – афлиберцепта** (ESMO-MCBS 1 балл) или рамуцирумаба**

(ESMO-MCBS 1 балл), которые применяются только в сочетании с режимом FOLFIRI. Непрямое сравнение данных трех антагиогенных моноклональных антител позволяют говорить об их схожей эффективности. В связи с чем, с финансовой точки зрения и меньшей токсичности, рекомендуется рассмотреть преимущественное назначение бевацизумаба**. При развитии значимой токсичности возможно продолжать терапию афлиберцептом** или рамуцирумабом** или в сочетании с режимом De Gramont или иринотеканом**. В отличие от бевацизумаба* при неоперабельных метастазах цетуксимаб* или панитумумаб** активны как в режиме монотерапии, так и в комбинации с химиотерапией, но лишь у пациентов с отсутствием мутации в генах RAS, BRAF, отсутствием гиперэкспрессии HER-2 / ne, микросателлитно стабильным фенотипом и при локализации первичной опухоли в левых отделах толстой кишки. Цетуксимаб** и панитумумаб** не должны применяться с капецитабином**, режимами FLOX, XELOX, XELIRI, IFL. Самостоятельная активность цетуксимаба** и панитумумаба** позволяет рекомендовать их применение в режиме монотерапии в качестве 3–4-й линии (ESMO-MCBS 4 балла). На поздних линиях возможно применение панитумумаба** или цетуксимаба** и в случае правосторонней локализации первичной опухоли при отсутствии мутаций в генах RAS и BRAF. Совместное применение бевацизумаба** и цетуксимаба** или панитумумаба** ухудшает результаты лечения и не рекомендуется. При левосторонней локализации первичной опухоли предпочтение в комбинации с анти-EGFR-антителами в первой линии отдается режимам FOLFOX или FOLFIRI (ESMO-MCBS 4 балла при сравнении с химиотерапией и 3 балла при сравнении с комбинациями с бевацизумабом**). При правосторонней локализации первичной опухоли предпочтение в комбинации с бевацизумабом** в первой линии отдается режиму FOLFOXIRI (ESMO-MCBS 3 балла) независимо от мутационного статуса генов RAS, BRAF. Цели паллиативной химиотерапии – увеличение продолжительности жизни, уменьшение выраженности 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 удается реализовать. До сих пор неясна оптимальная продолжительность 1-й линии терапии. Возможные варианты:

- 1) непрерывная терапия до прогрессирования заболевания или развития неприемлемых токсических явлений;
- 2) проведение лечения на протяжении 3–6 мес. с последующим наблюдением и повторным назначением ранее эффективного лечения;

3) применение двойной комбинации в течение не менее чем 3–4 мес с последующей поддержкой аналогами пиримидина (стратегия поддерживающей терапии имеет преимущества перед полным прекращением лечения). В случае применения комбинации химиотерапии с бевацизумабом** поддерживающая терапия бевацизумабом** и аналогами пиримидина должна проводиться до появления признаков прогрессирования болезни или развития неприемлемых токсических явлений. При использовании комбинации химиотерапии с цетуксимабом** или панитумумабом** также рекомендуется поддерживающая терапия комбинацией инфузий кальция фолината**, фторурацила** и цетуксимаба** или панитумумаба** или монотерапия МКА до прогрессирования заболевания [26].

На выживаемость пациентов влияет и последовательность назначения таргетной терапии. Так, если в 1-й линии терапии был назначен бевацизумаб**, то во 2-й линии оптимально продолжать антиangiогенную терапию даже при отсутствии мутаций в генах RAS и BRAF, что дает преимущество в отношении выживаемости в сравнении с таковой у пациентов, которым во 2-й линии назначали цетуксимаб** или панитумумаб** [151, 152]. Если в 1-й линии был назначен цетуксимаб** или панитумумаб**, во 2-й линии оптимально использовать схемы с включением бевацизумаба**, или афлиберцепта**, или рамуцирумаба**. Непрямое сравнение данных трех антиangiогенных моноклональных антител позволяют говорить об их схожей эффективности. В связи с чем, с финансовой точки зрения и меньшей токсичности, рекомендуется рассмотреть преимущественное назначение бевацизумаба**. Продолжение применения цетуксимаба** или панитумумаба** при прогрессировании не улучшает показатели выживаемости пациентов даже при отсутствии мутаций в генах RAS и BRAF [153]. Исключением являются ситуации, когда анти-EGFR антитела были прекращены в отсутствие прогрессирования болезни [241].

- Во 2-й и последующих линиях терапии при наличии в опухоли MSI рекомендована, если ранее не проводилась, монотерапия ниволумабом** или пембролизумабом** в монорежиме или комбинацией ниволумаба** и ипилимумаба**. Последний вариант характеризуется большей частотой получения объективного ответа, однако данные о сравнении отдаленных параметров выживаемости в научной литературе не представлены [82–84]. При отсутствии прогрессирования возможно прекратить лечение после 1 года терапии анти-PD1-антителами [167].

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

Комментарии: у пациентов с мутацией в генах *RAS* пембролизумаб** в монорежиме в рамках рандомизированного исследования показал меньшую эффективность в первой линии в сравнении с пациентами без мутаций; при применении схемы ипилимумаба** с ниволумабом** данных тенденций отмечено не было. Учитывая возможный риск раннего прогрессирования при применении монотерапии анти-PD-1-антителами при раке толстой кишки, у пациентов с большим объемом опухолевого поражения, возможно рассмотреть назначение комбинации режима *FOLFOX / XELOX* с пембролизумабом** или ниволумабом**. Аналогичные подходы, как при MSI, могут быть рассмотрены при выявлении патогенных мутаций в генах *POLD1* и *POLE* при метастатическом раке толстой кишки.

- У пациентов с функциональным статусом ECOG по шкале 0-1 с прогрессированием или непереносимостью на оксалиплатине**, иринотекане** и аналогах фторпиrimидинов, бевацизумабе** и анти-EGFR антителах (по показаниям) рекомендуется назначение препарата регорафениба** (ESMO-MCBS 1 балл). Рекомендуется начинать терапию регорафенибом** в следующем режиме: #80 мг/сут *p.o.* – 1-я неделя, #120 мг/сут *p.o.* – 2-я неделя, #160 мг/сут *p.o.* – 3-я неделя, затем – 1 нед перерыв. Эскалация дозы возможна только при удовлетворительной переносимости препарата [214].

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

Комментарии: шанс достижения длительной ремиссии при применении регорафениба низкий у пациентов с длительностью метастатической болезни менее 18 месяцев, при поражении более 2 органов метастазами, при метастатическом поражении печени, повышенном уровне ЛДГ, при функциональном статусе по шкале ECOG 2-4. При наличии перечисленных факторов регорафениб не рекомендуется назначать.

- Во 2-й и последующих линиях терапии при гиперэкспрессии или амплификации гена *Her-2/neu* и отсутствии мутаций в генах *RAS* и *BRAF* рекомендовано назначение комбинаций #трастузумаба** и #лапатиниба** или #трастузумаба** и #пертузумаба** (табл. 5) [132, 133].

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

- В 3-й и последующих линиях терапии рекомендовано повторное назначение режимов химиотерапии с добавлением или без добавления таргетной терапии, которые были эффективны в ранее проведенных линиях лечения [154, 215].

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

Комментарий: повторное применение в 3 и последующих линиях бевацизумаба** с зарегистрированными на территории РФ препаратами не имеет достаточной доказательной базы, чтобы рекомендовать данный подход, особенно при мутации в генах RAS. В случае выявления редких транслокаций в генах ALK, RET NTRK1-3, гиперэкспрессии Her-2/neu, назначение соответствующих ингибиторов возможно по результатам врачебной комиссии.

Рекомендуется при мутациях в гене BRAF в качестве 1-й линии при удовлетворительном состоянии пациента и при отсутствии противопоказаний назначать режим FOLFOXIRI или FOLFOX в комбинации с применением МКА бевацизумаба** или BRAF ингибитор + анти-EGFR-антитела + mFOLFOX6[58, 155, 245].

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

Комментарий: применение режима FOLFOXIRI с бевацизумабом** определяет большую частоту объективных эффектов, но не увеличивает выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость в сравнении с двойными комбинациями с бевацизумабом**. В некоторых ретроспективных работах отмечена его большая эффективность при правосторонней локализации и мутации в гене BRAF. 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 энкорафенибом/ #вемурафенибом**/#дабрафенибом** и #траметинибом**[86, 87]. При невозможности назначения анти-EGFR антител, возможно, рассмотреть применение комбинации #вемурафениба** и #кобиметиниба**, что менее предпочтительно. (табл. 6) (мутации в гене BRAF делятся на 3 класса (приложение A5), описываемый подход с таргетной терапией активен при I и II классе мутаций). В случае невозможности назначения химиотерапии в первой линии терапии при мутации в гене BRAF возможно рассмотреть терапию комбинацией цетуксимаба** или панитумумаба** с энкорафенибом/ #вемурафенибом**/#дабрафенибом**, с #траметинибом** или без него.. В некоторых клинических ситуациях, требующих быстрого достижения объективного ответа, возможно назначение сочетания химиотерапии

(иринастекан**, FOLFOX, FOLFIRI) и анти-EGFR-антител с BRAF-ингибиторами. При мутации в гене BRAF 3 класса лечение проводится как при диком типе гена. При сочетании мутации в гене BRAF и MSI предпочтение отдается иммунотерапии – комбинации ипилимумаба** с ниволумабом** или пембролизумабу**/ниволумабу**/#пролголимабу** в монопрежиме.

- Длительные (свыше 6 часов) инфузии фторурацила** рекомендовано проводить через центральный венозный доступ с использованием инфузоматов [88].

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

Таблица 6. Режимы применения препаратов в терапии колоректального рака с мутацией в гене BRAF

Режим	Схема
FOLFIRI	Иринотекан** в дозе 180 мг/м ² в виде 90-минутной инфузии в 1-й день, кальция фолинат** в дозе 400 мг/м ² в/в в течение 2 ч с последующим болясным введением фторурацила** в дозе 400 мг/м ² в/в струйно и 46-часовой инфузией #фторурацила** в дозе 2400 мг/м ² (по 1200 мг/м ² в сутки). Начало очередного курса – на 15-й день. Возможно добавление бевацизумаба** в дозе 5 мг/кг, или афлиберцепта** в дозе 4 мг/кг, или рамуцирумаба** в дозе 8 мг/кг в/в капельно в 1-й день каждого курса
Иринотекан** + ингибитор BRAF + цетуксимаб**	#Иринотекан** в дозе 180 мг/м ² в виде 90-минутной инфузии в 1-й день (1 раз в 2 нед), #цетуксимаб** в дозе 400 мг/м ² в/в капельно в 1-й день, затем по 250 мг/м ² в/в капельно еженедельно с 8-го дня (или #цетуксимаб** 500 мг/м ² в/в каждые 2 недели), #вемурафениб** в дозе 960 мг внутрь 2 раза в день ежедневно [156, 166]

Ингибитор BRAF + MEK + панитумумаб** или цетуксимаб**	#Дабрафениб** в дозе по 150 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно, #траметиниб** в дозе 2 мг 1 раз в день внутрь ежедневно, #панитумумаб** 6 мг/кг в/в капельно 1 день 1 раз в 2 нед или #цетуксимаб 400 мг/м ² в/в капельно 1 день, затем по 250 мг/м ² в/в капельно еженедельно (или #цетуксимаб** 500 мг/м ² в/в каждые 2 недели) [87, 215]
Ингибитор BRAF + панитумумаб** или цетуксимаб**	#Дабрафениб** в дозе по 150 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно, #панитумумаб** в дозе 6 мг/кг в/в капельно 1 день 1 раз в 2 нед или #цетуксимаб** в дозе 400 мг/м ² в/в капельно 1 день, затем по 250 мг/м ² в/в капельно еженедельно (или #цетуксимаб** 500 мг/м ² в/в каждые 2 недели). Или #вемурафениб** в дозе по 960 мг внутрь 2 раза в день ежедневно, #панитумумаб** в дозе 6 мг/кг в/в капельно 1 день 1 раз в 2 нед или #цетуксимаб в дозе 400 мг/м ² в/в капельно 1 день, затем по 250 мг/м ² в/в капельно еженедельно (или #цетуксимаб** 500 мг/м ² в/в каждые 2 недели) [87, 180-183, 216] Или Энкорафениб 300 мг 1 раз в день внутрь ежедневно #Панитумумаб** 6 мг / кг в / в капельно 1 день 1 раз в 2 недели или #цетуксимаб** 400 мг/м ² в / в капельно 1 день, затем по 250 мг/м ² в / в капельно еженедельно (или #цетуксимаб** 500 мг/м ² в/в каждые 2 недели) [242, 258]

Режим	Схема
-------	-------

Ингибиторы BRAF + MEK	<p>#Дабрафениб** в дозе по 150 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно, #траметиниб** в дозе 2 мг 1 раз в день внутрь ежедневно [157].</p> <p>Или #вемурафениб** в дозе по 960 мг внутрь 2 раза в день ежедневно и #кобиметиниб** в дозе 60 мг внутрь 1 раз в день в 1–21-й дни, далее 1 нед перерыва, каждые 28 дней [158]</p>
Иринотекан + BRAF ингибитор + MEK ингибитор + анти-EGFR антитела	<p>#Иринотекан** 80 мг/м² 90-минутная инфузия в 1-й день еженедельно</p> <p>#Дабрафениб** 150 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно</p> <p>#Траметиниб** 2 мг 1 раз в день внутрь ежедневно</p> <p>#цетуксимаб** 400 мг/м² в / в капельно 1 день, затем по 250 мг/м² 2 в / в капельно еженедельно (или #цетуксимаб** 500 мг/м² в/в каждые 2 недели) [243]</p>
BRAF ингибитор + MEK ингибитор + анти-EGFR антитела	<p>#Дабрафениб** 150 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно</p> <p>#Траметиниб** 2 мг 1 раз в день внутрь ежедневно</p> <p>#Панитумумаб** 6 мг / кг в / в капельно 1 день 1 раз в 2 недели или #цетуксимаб** 400 мг/м² в / в капельно 1 день, затем по 250 мг/м² в / в капельно еженедельно (или #цетуксимаб** 500 мг/м² в/в каждые 2 недели) [244, 259, 260]</p> <p>Или</p> <p>#Энкорафениб 300 мг 1 раз в день внутрь ежедневно</p> <p>#Биниметиниб 45 мг 2 раза в день внутрь ежедневно</p> <p>#цетуксимаб** 400 мг/м² в / в капельно 1 день, затем по 250 мг/м² в / в капельно еженедельно (или #цетуксимаб** 500 мг/м² в/в каждые 2</p>

	недели) [242]
<i>BRAF</i> ингибитор + анти-EGFR-антитела + mFOLFOX6	<p>#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 #фторурацила** 400 мг/м² в / в струйно и 46-часовой инфузией #фторурацила** 2400 мг/м² (по 1200 мг/м² / сут.).</p> <p>#Энкорафениб 300 мг 1 раз в день внутрь ежедневно</p> <p>#Панитумумаб** 6 мг / кг в / в капельно 1 день 1 раз в 2 недели или #цетуксимаб** 400 мг/м² в / в капельно 1 день, затем по 250 мг/м² в / в капельно еженедельно</p> <p>Начало очередного курса на 15-й день [245, 258].</p>
<i>BRAF</i> ингибитор + анти-EGFR-антитела + FOLFIRI	<p>#Иринотекан** 180 мг/м² в виде 90-минутной инфузии в 1-й день</p> <p>#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).</p> <p>#Энкорафениб 300 мг 1 раз в день внутрь ежедневно</p> <p>#цетуксимаб** 400 мг/м² в / в капельно 1 день, затем по 250 мг/м² в / в капельно еженедельно (или #цетуксимаб** 500 мг/м² в/в каждые 2 недели)</p> <p>Начало очередного курса на 15-й день [245].</p> <p>#Иринотекан 180 мг/м² в виде 90-минутной инфузии в 1-й день</p> <ul style="list-style-type: none"> • #Кальция фолинат** 400 мг/м² в/в в течение 2 ч с последующим болюсным введением #фто-

	<p>рурацила** 400 мг/м² в / в струйно и 46-часовой инфузией #фторурацила** 2400 мг/м² (по 1200 мг/м² в сутки).</p> <p>#вемурафениб*** 960 мг внутрь 2 раза в день ежедневно</p> <p>#цетуксимаб** 500 мг/м² в/в каждые 2 недели</p> <p>Начало очередного курса на 15-й день [254]</p>
--	--

Примечание: возможность проведения химиотерапии в сочетании с таргетной терапией в соответствии с рекомендациями определяется доступностью лекарственных препаратов.

3.4. Симптоматическая терапия

- Пациентам с острым кровотечением рекомендуется выполнить срочное эндоскопическое исследование органов желудочно-кишечного тракта (Остановка кровотечения из периферического сосуда эндоскопическая с использованием электроагуляции», «Остановка кровотечения эндоскопическая с использованием термоагуляции», «Эндоскопическая остановка кровотечения с помощью лазерной фотокоагуляции»), 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 (Эндоскопическое стентирование при опухолевом стенозе) стеноза или оперативное лечение [89, 90].

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

- Для лечения хронического болевого синдрома рекомендуется проведение дистанционной лучевой терапии (Дистанционная лучевая терапия опухолей ободочной кишки), медикаментозной терапии, локорегионарной анестезии (Местная анестезия) 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: целями так называемой «наилучшей поддерживающей терапии» (*best supportive care*) являются 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.

- При проведении противоопухолевой лекарственной терапии препаратами с эметогенным побочным действием пациентам рекомендуется проведение профилактики и лечения тошноты и рвоты [1, 2].

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

Комментарии. Принципы диагностики, профилактики и лечения тошноты и рвоты при проведении противоопухолевой лекарственной терапии изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Владимира Л. Ю. и соавт. Тошнота и рвота [3].

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=nausea_vomiting

- У пациентов с метастатическим поражением костей рекомендуется профилактика и лечение костных осложнений [4].

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

Комментарии. Принципы диагностики, профилактики и лечения костных осложнений изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Багрова С. Г. и соавт. Патология костной ткани [5].

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=bone_pathology

- Пациентам рекомендуется профилактика и лечение венозных тромбоэмбологических осложнений [6-8].

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

Комментарии. Принципы диагностики, профилактики и лечения венозных тромбоэмбологических осложнений изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Сомонова О. В. и соавт. Тромбоэмбологические осложнения [9]. <https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=thromboembolism>

- При проведении противоопухолевой лекарственной терапии пациентам рекомендуется профилактика и лечение фебрильной нейтропении и инфекционных осложнений [10-12].

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

Комментарии. Детальный алгоритм диагностики, профилактики и лечения фебрильной нейтропении и инфекционных осложнений, принципы антибактериальной терапии изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Сакаева Д. Д. и соавт. Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении [13].

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=febrile_neutropenia

- При проведении противоопухолевой лекарственной терапии пациентам рекомендуется коррекция гепатотоксичности [14,15].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии. Принципы диагностики, профилактики и лечения гепатотоксичности изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Ткаченко П. Е. и соавт. Гепатотоксичность [16].

<https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=hepatotoxicity>

- При проведении пациентам противоопухолевой лекарственной терапии рекомендуется профилактика и лечения кардиоваскулярных осложнений [17-20].

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

Комментарии. Принципы диагностики, профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений при проведении противоопухолевой терапии изложены в Практических Рекомендациях Российского общества по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Вицена М. В. И соавт. Кардиоваскулярная токсичность [21].

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=cardiovascular_toxicity

- При проведении противоопухолевой лекарственной терапии пациентам рекомендуется профилактика и лечение дерматологических реакций [22].

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

Комментарии. Принципы диагностики, профилактики и лечения кожных осложнений изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Королева И. А. и соавт. Дерматологические реакции [23].

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=dermatological_reactions

- Для поддержания метаболических резервов организма онкологического病人的 и повышения его устойчивости к лечению (хирургическому, лекарственному, лучевому) рекомендована нутритивная поддержка. Выбор метода нутритивной поддержки определяется различными видами нарушений питания у пациента. Может быть рекомендована установка назогастральной, назоинтестинальной, чрескожной, эндоскопической, лапароскопической, лапаротомной стомы, эндоскопическое стентирование при опухолевом стенозе, паллиативная лучевая терапия [24,25].

Уровень убедительности рекомендаций — 1 (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии. Принципы проведения нутритивной поддержки представлены в Практических рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Сытов А. В. и соавт. Нутритивная поддержка [26].

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=nutritional_support

- При проведении противоопухолевой лекарственной терапии пациентам рекомендуется профилактика и лечение нефротоксичности [27-29].

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

Комментарии. Детальный алгоритм диагностики, профилактики и лечения нефротоксичности представлен в Практических рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Громова Е. Г. и соавт. Нефротоксичность [30].

<https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=nephrotoxicity>

- При проведении противоопухолевой лекарственной терапии пациентам рекомендуется профилактика и лечение иммуноопосредованных нежелательных явлений [31-34].

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

Комментарии. Детальный алгоритм диагностики, профилактики и лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений изложен в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Проценко С. А. и соавт. Иммуноопосредованные нежелательные явления [35].

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=immunerelated_adverse_events

- При проведении противоопухолевой лекарственной терапии пациентам рекомендуется профилактика и лечение мукозитов [36, 37].

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

Комментарии. Детальный алгоритм диагностики, профилактики и лечения мукозитов изложен в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Семиглазова Т. Ю. и соавт. Мукозиты [38].

<https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=mucositis>

- Пациентам рекомендуется лечение анемии, которая возникает как симптом злокачественного новообразования и как нежелательное явление при проведении противоопухолевой лекарственной терапии [39,40].

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

Комментарии. Порядок и принципы профилактики и лечения анемии соответствуют принципам, изложенным в клинических рекомендациях «Анемия при злокачественных новообразованиях» (ID: КР624, год утверждения 2020, www.cr.rosminzdrav.ru) и в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Орлова Р.В. и соавт. Анемия [41].

- При проведении лечения пациентам рекомендуется лечение синдрома анорексии-кахексии [42].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии. Детальный алгоритм диагностики и лечения синдрома анорексии-кахексии изложен в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Сытов А. В. и соавт. Практические рекомендации по лечению синдрома анорексии-кахексии у онкологических больных [43].

<https://rosoncowneb.ru/standarts/?chapter=anorexia-cachexia>

- При проведении пациентам цикловой противоопухолевой лекарственной терапии с включением непрерывных длительных (свыше 6 часов) инфузий противоопухолевых препаратов (фторурацила**, доксорубицина** и т.д.) или при неудовлетворительном состоянии периферических вен рекомендуется использование центрального венозного доступа и инфузионных помп [44].

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

Комментарии. Выбор варианта центрального доступа определяется запланированной длительностью всего курса лечения, предпочтениями пациента, анатомическими особенностями. При длительных (свыше 3 месяцев) курсах терапии наиболее удобным является имплантация подкожной венозной порт-системы. При меньших сроках альтернативой может служить периферически имплантируемый цен-

тральный венозный катетер. Принципы использования центрального венозного доступа изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Исянгулова А. З. и соавт. Центральный венозный доступ [45].

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=central_venous_access

- При проведении противоопухолевой лекарственной терапии пациентам рекомендуется профилактика и лечение экстравазатов противоопухолевых препаратов. При планировании противоопухолевой лекарственной терапии важен выбор сосудистого доступа для профилактики экстравазации противоопухолевых препаратов [46].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии. Алгоритмы выбора сосудистого доступа, профилактики, диагностики и лечения экстравазации изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Буйденок Ю.В. и соавт. Экстравазация противоопухолевых препаратов [47].

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=extravasation_antitumor_drugs

- При проведении противоопухолевого лечения пациентам рекомендуется лечение хронического болевого синдрома [48].

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

Комментарии. Алгоритмы диагностики и лечения хронического болевого синдрома у онкологических больных изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Когония Л.М. и соавт. Хронический болевой синдром [49].

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=chronic_pain_syndrome

- При проведении противоопухолевой лекарственной терапии пациентам рекомендуется профилактика и лечение инфузионных реакций [50].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии. Алгоритмы профилактики, диагностики и лечения инфузионных реакций изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Орлова Р.В. и соавт. Инфузионные реакции [51].

https://rosoncownet.ru/standarts/?chapter=infusion_reactions

- При проведении терапии пациентам рекомендуется мониторинг и лечение реактивации/обострения хронических вирусных гепатитов [52].

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

Комментарии. Принципы мониторинга и лечебной тактики у онкологических пациентов с хроническим вирусным гепатитом изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Феоктистова П.С. и соавт. Хронические вирусные гепатиты [53].

https://rosoncownet.ru/standarts/?chapter=chronic_viral_hepatitis

- При проведении противоопухолевой лекарственной терапии пациентам рекомендуется профилактика и лечение неврологических осложнений [54].

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

Комментарии. Принципы диагностики, профилактики и лечения неврологических осложнений противоопухолевой терапии изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Латипова Д.Х. и соавт. Неврологические осложнения [55].

https://rosoncownet.ru/standarts/?chapter=neurological_complication

- При проведении противоопухолевой гормональной терапии пациентам рекомендуется профилактика и лечение гормоноопосредованных побочных явлений [56].

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

Комментарии. Принципы диагностики, профилактики и лечения гормоноопосредованных побочных явлений изложены в Практических Рекомендациях Российского

общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Стенина М.Б. и соавт. Гормоноопосредованные побочные явления [57].

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=hormone-mediated_side_events

- Пациентам при раке поджелудочной железы рекомендуется заместительная ферментная терапия в случае секреторной недостаточности [58].

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

Комментарий. Алгоритмы диагностики и лечения внешнесекреторной недостаточности при раке поджелудочной железы изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Сытов А.В. и соавт. Заместительная ферментная терапия при раке поджелудочной железы [59].

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=pancreatic_enzyme_replacement_therapy

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

- Рекомендуется при наличии показаний не отказывать пациентам, завершившим лечение по поводу рака ободочной кишки в проведении заместительной гормональной терапии, использовании оральных контрацептивов, любых видов санаторно-курортного лечения, физиотерапии [223-230].

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

Комментарий: отсутствуют доказательные данные или известные механизмы, которые могут привести к повышению риска прогрессирования рака ободочной кишки при проведении заместительной гормональной терапии, любых видов санаторно-курортного лечения, физиотерапии. Данный тезис не отменяет возможных противопоказаний, связанных с наличием длительно незаживающих ран, очагов хронического воспаления, повышенного риска развития грыж и других фак-

торов, которые могут быть связаны с перенесённым ранее лечением. Данные противопоказания являются общими для ран, очагов воспаления любой этиологии. Само наличие в анамнезе рака ободочной кишки не является противопоказанием к проведению каких бы то ни было методов лекарственного лечения, физиотерапии, санаторно-курортного лечения. При оценке показаний к проведению любых видов неонкологического лечения и реабилитации следует ориентироваться только на имеющиеся у пациента проблемы со здоровьем, вне зависимости от их этиологии, но не на факт наличия онкологического анамнеза. Назначение санаторно-курортного лечения, физиотерапии, лекарственного лечения по поводу сопутствующих заболеваний, включая заместительную гормональную терапию и оральные контрацептивы, не требует консультации врача-онколога.

●

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

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

Комментарий: *программа комплексной реабилитации пациентов с колоректальным раком, в которую входят занятия ЛФК дома (комплекс физических упражнений средней интенсивности, включающий как аэробную, так и анаэробную нагрузку), консультирование по вопросам питания, работа с психологом для преодоления тревоги и депрессии (начинается за 28 дней до операции и продолжается в течение 8 нед после), значительно улучшает качество жизни в послеоперационном периоде. Психологическая реабилитация с использованием методик борьбы со стрессом (релаксация, формирование позитивного настроя), длившаяся в течение 40–60 мин 6 дней в неделю, начатая 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).

Комментарий: применение побудительной спирометрии, подъем головного конца кровати, раннее начало дыхательной гимнастики и ранняя активизация пациентов помогает предотвращать застойные явления в легких в послеоперационном периоде [97]. Для профилактики снижения мышечной массы, возникновения легочных и тромботических осложнений показано пребывание в кровати в течение 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 пациентам с колоректальным раком рекомендовано диафрагмальное дыхание, 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 при лечении синдрома передней резекции прямой кишки рекомендуется проводить функциональное обследование, включающее применение методик измерения сокращения прямой кишки и сфинктера ануса (аноректальной зоны) [98–101, 118, 119].

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

Комментарий: при данном синдроме рекомендованы выполнение комплекса упражнений для укрепления мышц тазового дна, biofeedback-терапия, тибиональная нейромодуляция, электростимуляция мышц тазового дна и промежности [98–101]. При нарушении мочеиспускания и эректильной дисфункции показаны упражнения для укрепления мышц тазового дна, biofeedback-терапия, тибиональная нейромодуляция, электростимуляция мышц тазового дна и промежности. При возникновении лимфедемы нижних конечностей следует проводить полную противоотечную терапию, включающую ношение компрессионного трикотажа, выполнение комплекса ЛФК (Лечебная физкультура при заболеваниях толстой кишки), уход за кожей. При возникновении лимфедемы нижних конечностей также нужно назначить перемежающуюся пневмокомпрессию конечностей (Прерывистая пневмокомпрессия нижних 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 (Воздействие переменного электростатического поля)) в сочетании с полной противоотечной терапией.

- Во время проведения химиотерапии рекомендуется выполнение комплекса ЛФК (Лечебная физкультура при заболеваниях толстой кишки), 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).

Комментарий: объем и интенсивность ЛФК подбираются 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 (Лечебная физкультура при заболеваниях толстой кишки) после комбинированного лечения рака ободочной кишки [105–109].

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

Комментарий: выполнение комплекса ЛФК пациентами с рецидивом рака снижает риск общей смертности на 29 %. Выполнение комплекса ЛФК и физическая активность пациентов с диссеминированным опухолевым процессом уменьшают слабость, увеличивают мобильность, снижают уровень депрессии и улучшают качество жизни.

- Не рекомендуется ограничивать пациентов с раком толстой кишки в применении методов реабилитации в рамках курортологического лечения при отсутствии данных, свидетельствующих о их негативном влиянии на здоровье.

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

Комментарий: в настоящее время отсутствуют какие-либо данные, в том числе опубликованные исследования, свидетельствующие 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 каждый 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:
 - анамнез и физикальное обследование;
 - исследование уровня РЭА в крови каждые 3 мес в первые 2 года и каждые 6 мес в последующие 3 года (если РЭА был исходно повышен);
 - колоноскопия через 1 и 3 года после резекции первичной опухоли, далее каждые 5 лет для выявления метахронной опухоли или удаления обнаруженных полипов толстой кишки (Удаление полипа толстой кишки эндоскопическое). 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;
 - УЗИ органов брюшной полости и малого таза (Ультразвуковое исследование органов малого таза комплексное (трансвагинальное и трансабдоминальное) каждые 3–6 мес в зависимости от риска прогрессирования;
 - рентгенография легких или прицельная рентгенография органов грудной клетки каждые 12 мес;
 - КТ органов грудной и брюшной полости с внутривенным болясным контрастированием однократно через 12–18 мес после операции [16, 59, 120].

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

Комментарий: задачей наблюдения является раннее выявление прогрессирования заболевания с целью раннего начала химиотерапии или хирургического лечения резектабельных метастатических очагов, рецидивных опухолей, а также выявление метахронных опухолей ободочной кишки (приложение А6). 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 аprobации, в соответствии с Федеральным законом № 323 от 21.11.2011 (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, установленных 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 первый 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 выполнение иных 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 медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями.

Срок выполнения патолого-анатомических 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 медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространность 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 раком прямой кишки, не должен превышать сроков, установленных в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданами медицинской помощи, утверждаемой Правительством Российской Федерации 7 календарных дней с даты морфологической верификации злокачественного.

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается врачами-онкологами, врачами-радиотерапевтами в онкологическом диспандере или 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 больных 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 после 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.	Выполнено Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала для морфологической верификации диагноза до начала лечения, за исключением случаев экстренного хирургического лечения	да/нет
2.	Выполнена оценка факторов риска прогрессирования у пациентов со II стадией заболевания	да/нет
3.	Назначено исследование микросателлитных повторов ДНК в биопсийном (операционном) материале методом ПЦР или ИГХ при II стадии болезни с факторами риска	да/нет
4.	Назначено определение мутации генов <i>RAS</i> , <i>BRAF</i> и статуса MSI и кспрессии или амплификации Her2 (при метастатической болезни)	да/нет
5.	Для пациентов с изолированным метастатическим поражением печени/легких проведен врачебный консилиум с участием торакального врача-хирурга или абдоминального врача-хирурга, или врача-хирурга, специализирующимся на хирургии печени или легких, с целью оценки резектабельности метастатических очагов	да/нет
6.	Инфузии фторурацила** выполнены через центральный венозный доступ (если пациенту проводится 46-часовая в/в инфузия фторурацила**)	да/нет
7.	Выполнено патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала и/или иммуногистохимическое исследование при выполнении патолого-анатомического исследования препарата удаленных тканей (при хирургическом вмешательстве)	да/нет
8.	Проведен 1-й курс адъювантной химиотерапии не позднее 8 недель с даты хирургического вмешательства (при проведении адъювантной химиотерапии и отсутствии медицинских противопоказаний)	да/нет

9.	Выполнена тотальная колоноскопия, или ирригоскопия, или КТ-колонография при невозможности выполнения тотальной колоноскопии до операции или в течение 3-6 мес после операции	да/нет
10.	Выполнено компьютерная томография органов брюшной полости, или магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием (при установлении диагноза)	да/нет
11.	Выполнена компьютерная томография органов грудной полости (при установлении диагноза)	да/нет

Список литературы

1. Terzic 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. Hjartåker A., Aagnes B., Robsahm 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. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность) // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, – 2023. – илл. – 275 с. ISBN 978-5-85502-280-3.

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., Шелыгин 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 J.M., 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;74:945–7.
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;31(1):19–31.
24. Nordholm-Carstensen A., Wille-Jørgensen P.A., Jorgensen 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;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(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;16:3485–91.
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. Федягин М.Ю., Трякин А.А., Тюляндина 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;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):587–94.
 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(6):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. 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.
 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? *Ain 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-Knorrenzchild 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;(Suppl. 15):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;106:37–44.
 60. Cetinkaya E., Dogrul A.B., Tirkaksiz 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):1096–120.
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. Федягин 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 E.J., Menke-van der Houven van Oordt C.W., Heymans M.W. et al. Optimal use of anti-EGFR monoclonal antibodies for patients with advanced colorectal cancer: a meta-analysis. *Cancer Metastasis Rev* 2017;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., Vandebosch B. et al. Velour trial biomarkers update: impact of RAS, BRAF, and sidedness on afibbercept activity. *J Clin Oncol* 2017;(Suppl. 15):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(Suppl. 4):520.
87. Corcoran R.B., Andre T., Atreya C.E. et al. Combined BRAF, EGFR, and MEK inhibition in patients with BRAFV600E-mutant colorectal cancer. *Cancer Discov* 2018;8(4):428–43.
88. Hansen R., Quebbeman E., Ausman R. et al. Continuous systemic 5-fluorouracil infusion in advanced colorectal cancer: Results in 91 patients. *J Surg Oncol* 1989;40(3):177–81.
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 M.W., Siddiqui I.A.P., Sohail M.A. Management of ascites due to gastrointestinal malignancy. *Ann Saudi Med* 2009;29(5):369–77.
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., Xiong B.H., Zhang T. et al.XELOX vs. FOLFOX in metastatic colorectal cancer: An updated meta-analysis. *Cancer Invest* 2016;34(2):94–104.
112. Marques R.P., Duarte G.S., Sterrantino C. 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. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;118:54–62.
113. Guo Y., Shi M., Shen X. et al. Capecitabine plus irinotecan versus 5-FU/leucovorin plus irinotecan in the treatment of colorectal cancer: a meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer* 2014;13(2):110–8.
114. Zhao X.D., Cai B.B., Cao R.S., Shi R.H. et al. Palliative treatment for incurable malignant colorectal obstructions: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013;19(33):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 J Surg* 2010;34(4):797–807.
116. Song X.J., Liu Z.L., Zeng R. et al. A meta-analysis of laparoscopic surgery versus conventional open surgery in the treatment of colorectal cancer. *Medicine* 2019;98(17):e15347.
117. Da Silva W.C., de Araujo V.E., e Abreu Lima E.M. 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. et al. Pelvic floor rehabilitation to improve functional outcome after a low anterior resection: a systematic review. *Ann Coloproctol* 2014;30(3):109–14.

119. Efthimiadis C., Basdanis G., Zatagias A. et al. Manometric and clinical evaluation of patients after low anterior resection for rectal cancer. *Tech Coloproctol* 2004;8(1):s205–7.
120. Jeffery M., Hickey B.E., Hider P.N. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;(9):CD002200.
121. Park J.G., Vasen H.F., Park K.J. et al. Amsterdam Criteria: The International Collaborative Group on hereditary non-polyposis colorectal cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991;34:424–5.
122. Syngal S., Fox E.A., 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;37(9):641–5.
123. Moreira L., Balaguer F., Lindor N. et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA* 2012;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;53(7):852–64.
125. Zabaleta J., Iida T., Falcoz P.E. 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. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(7):1006–12.
126. Chu E., DeVita V.T. Jr. *Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual* 2013. Jones & Bartlett Learning, LLC, an Ascend Learning Company, 2013.
127. Fernandes G.D.S., Braghierioli M.I., 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;49(4):470–5.
128. Xu R.H., 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;19(5):660–71.
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;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. *Lancet Oncol* 2019;20(8):1070–82.

131. Bekaii-Saab TS, Lach K, Hsu L-I, et al. Impact of anti-EGFR therapies on HER2-positive metastatic colorectal cancer: A systematic literature review and meta-analysis of clinical outcomes. *Oncologist*. 2023 Oct 3;28(10):885-893. doi: 10.1093/oncolo/oyad200.
132. Meric-Bernstam F., Hurwitz H., Raghav K.P.S. et al. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol* 2019;20(4):518–30. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30904-5.
133. Sartore-Bianchi A., Trusolino L., Martino C. et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6):738–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00150-9.
134. Li Q., Liu Y., Zhang H.M. et al. Influence of DPYD Genetic Polymorphisms on 5-fluorouracil toxicities in patients with colorectal cancer: a meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2014;2014:827989.
135. Zech C., Korpraphong P., Huppertz A. et al. Randomized multicentre trial of gadoxetic acid-enhanced MRI versus conventional MRI or CT in the staging of colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg* 2014;101(6):613–21.
136. Seligmann J.F., FOxTROT Collaborative Group. FOxTROT: neoadjuvant FOLFOX chemotherapy with or without panitumumab (Pan) for patients (pts) with locally advanced colon cancer (CC). *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl. 15):4013. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4013.
137. André T., Shiu K.K., Kim T.W. et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2020;383(23):2207–18. DOI: 10.1056/NEJMoa2017699.
138. Lenz H.J., Lonardi S., Zagonel V. et al. Nivolumab (NIVO) + low-dose ipilimumab (IPI) as first-line (1L) therapy in microsatellite instability-high/DNA mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Clinical update. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl. 15):3521. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.3521.
139. Sobrero A.F., Andre T., Meyerhardt J.A. et al. Overall survival (OS) and long-term disease-free survival (DFS) of three versus six months of adjuvant (adj) oxaliplatin and fluoropyrimidine-based therapy for patients (pts) with stage III colon cancer (CC): Final results from the IDEA (International Duration Evaluation of Adj chemotherapy) collaboration. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl. 15):4004. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4004.

140. Andre T., Bonni C., Navarro M. et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3109–16.
141. Kuebler J.P., Wieand H.S., O'Connell M.J. et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007;25:2198–204.
142. Kanemitsu Y., Shitara K., Mizusawa J. et al. A randomized phase III trial comparing primary tumor resection plus chemotherapy with chemotherapy alone in incurable stage IV colorectal cancer: JCOG1007 study. (iPACS). *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl. 4):7. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.7.
143. Cheeseman S.L., Joel S.P., Chester J.D. et al. A ‘modified de Gramont’ regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2002;87(4):393–9. DOI: 10.1038/sj.bjc.6600467.
144. Venook A.P., Niedzwiecki D., Lenz H.-J. et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (FOLFOX) with bevacizumab or cetuximab for patients with KRAS wild-type untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2014;32:LBA3.
145. Munemoto Y., Nakamura M., Takahashi M. et al. SAPPHIRE: a randomised phase II study of planned discontinuation or continuous treatment of oxaliplatin after six cycles of modified FOLFOX6 plus panitumumab in patients with colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2019;119:158–67. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.07.006.
146. Hurwitz H.I., Fehrenbacher L., Hainsworth J.D. et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3502–8.
147. Garcia-Carbonero R., Obermannova R., Bodoky G. et al. Quality-of-life results from RAISE: randomized, double-blind phase III study of FOLFIRI plus ramucirumab or placebo in patients with metastatic colorectal carcinoma after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine. *Ann Oncol* 2015;26:115.
148. Van Cutsem E., Tabernero J., Lakomy R. et al. Addition of afibbercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012;30:3499–506.
149. Cunningham D., Lang I., Marcuello E. et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(11):1077–85.

150. Guo W., Zhang X., Wang Y. et al. FOLFIRI versus irinotecan monodrug as second-line treatment in metastatic colorectal cancer patients: an open, multicenter, prospective, randomized controlled phase III clinical study. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl. 15):4038. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4038.
151. Bennouna J., Hiret S., Bertaut A. et al. Continuation of bevacizumab vs cetuximab plus chemotherapy after first progression in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: the UNICANCER PRODIGE18 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019;5(1):83–90. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.4465.
152. Hecht J.R., Cohn A., Dakhil S. et al. SPIRITT: a randomized, multicenter, phase ii study of panitumumab with FOLFIRI and bevacizumab with FOLFIRI as second-line treatment in patients with unresectable wild type KRAS metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2015;14(2):72–80. DOI: 10.1016/j.clcc.2014.12.009.
153. Ciardiello F., Normanno N., Martinelli E. et al. Cetuximab continuation after first progression in metastatic colorectal cancer (CAPRI-GOIM): a randomized phase II trial of FOLFOX plus cetuximab versus FOLFOX. *Ann Oncol* 2016;27(6):1055–61. DOI: 10.1093/annonc/mdw136.
154. Köstek O., Hacıoğlu M.B., Sakin A. et al. Regorafenib or rechallenge chemotherapy: which is more effective in the third-line treatment of metastatic colorectal cancer? *Cancer Chemother Pharmacol* 2019;83(1):115–22. DOI: 10.1007/s00280-018-3713-6.
155. Федягин М.Ю., Полянская Е.М., Эльснукаева Х.Х. и др. Метаанализ исследований по сравнению эффективности режимов FOLFOXIRI и FOLFOX или FOLFIRI с таргетной терапией при метастатическом раке толстой кишки с мутацией в гене BRAF. *Медицинский совет* 2020;(20):125–32. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-20-125-132.
156. Kopetz S., Guthrie K.A., Morris V.K. et al. Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG S1406). *J Clin Oncol* 2021;39(4):285–94. DOI: 10.1200/JCO.20.01994.
157. Corcoran R.B., Atreya C.E., Falchook G.S. et al. Combined BRAF and MEK inhibition with dabrafenib and trametinib in BRAF V600-mutant colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:4023–31.
158. Klute K., Garrett-Mayer E., Halabi S. et al. Cobimetinib plus vemurafenib (C + V) in patients (Pts) with colorectal cancer (CRC) with BRAF V600E mutations: Results from the TAPUR Study. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl. 4):122. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.122.
159. Allegra C.J. et al. Initial safety report of NSABP C-08: A randomized phase III study of modified FOLFOX6 with or without bevacizumab for the adjuvant treatment of patients with stage II or III colon cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27(20):3385.

160. Peng J. et al. Safety and efficacy of a modified XELOX adjuvant regimen for patients with operated stage III colon cancer: a Chinese single-center experience. *Cancer Communications* 2019;39(1):1–12.
161. Sharif S. et al. FOLFOX and FLOX regimens for the adjuvant treatment of resected stage II and III colon cancer. *Cancer investigation* 2008;26(9):956–63.
162. Demir L., Somal I., Oktay Tarhan M., Erten C. et al. The toxicity and efficacy of Nordic-FLOX regimen as adjuvant treatment of stage III colon cancer. *J BUON* 2011;16(4):682–8.
163. Sorbye H., Glimelius B., Berglund A. et al. Multicenter phase II study of Nordic fluorouracil and folinic acid bolus schedule combined with oxaliplatin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:31–8.
164. Gallois C., Shi Q., Meyers J.P. et al. Prognostic impact of early treatment discontinuation and early oxaliplatin discontinuation in patients treated with 6 months of oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: an ACCENT/IDEA pooled analysis of 11 trials. *Journal of Clinical Oncology* 2022;40(Suppl. 4):11.
165. Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М., Гладков О.А., Карасева В.В., Сакаева Д.Д. и соавт. Общие принципы проведения противоопухолевой лекарственной терапии. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли, 2024;14(3s2):33–46...
166. Matsuda A. et al. Comparison between biweekly and weekly cetuximab in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Anticancer Research* 2020;40(6):3469–76.
167. Cohen R., Meurisse A., Pudlarz T. et al. One-year duration of nivolumab plus ipilimumab in patients (pts) with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Long-term follow-up of the GERCOR NIPICOL phase II study. *Journal of Clinical Oncology* 2022;40(Suppl. 4):13.
168. Winther S.B., Österlund P., Berglund A. et al. Randomized study comparing full dose monotherapy (S-1 followed by irinotecan) and reduced dose combination therapy (S-1/oxaliplatin followed by S-1/irinotecan) as initial therapy for older patients with metastatic colorectal cancer: NORDIC 9. *BMC Cancer* 2017;17:548.
169. Sartore-Bianchi A. et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2016;17(6):738–46.
170. Tabernero J., Yoshino T., Cohn A.L. et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine

- (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16(5):499–508. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70127-0.
171. Cunningham D., Lang I., Marcuello E., Lorusso V. et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(11):1077–85.
172. Hofheinz R., Wenz F., Post S. et al. Capecitabine (Cape) versus 5-fluorouracil (5-FU)-based (neo-)adjuvant chemoradiotherapy (CRT) for locally advanced rectal cancer (LARC): safety results of a randomized, phase III trial. *J Clin Oncol* 2009;27(15S):4014.
173. Feliu J. et al. Capecitabine and bevacizumab as first-line treatment in elderly patients with metastatic colorectal cancer. *British journal of cancer* 2010;102(10):1468–73.
174. Bang Y.H. et al. Bevacizumab plus capecitabine as later-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines. *Scientific Reports* 2021;11(1):1–9.
175. Modest D.P., Martens U.M., Riera-Knorrenchild J. et al. FOLFOXIRI Plus Panitumumab As First-Line Treatment of RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized, Open-Label, Phase II VOLFI Study (AIO KRK0109). *J Clin Oncol* 2019;37(35):3401–11.
176. Федягин М.Ю., Полянская Е.М., Трякин А.А. и др. Влияние стартовой дозыregorafeniba на общую выживаемость пациентов с метастатическим раком толстой кишки: систематический обзор и метаанализ. *Современная онкология* 2019;21(3):10–5. DOI: 10.26442/18151434.2019.3.19065.
177. Köstek O., Hacıoğlu M.B., Sakin A., Demir T. et al. Regorafenib or rechallenge chemotherapy: which is more effective in the third-line treatment of metastatic colorectal cancer? *Cancer Chemother Pharmacol* 2019;83(1):115–22. DOI: 10.1007/s00280-018-3713-6.
178. Gundgaard M.G., Soerensen J.B., Ehrnrooth E. Third-line therapy for metastatic colorectal cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology* 2008;61(1):1–13.
179. Walter T. et al. Systematic review and network meta-analyses of third-line treatments for metastatic colorectal cancer. *Journal of cancer research and clinical oncology* 2020;146(10):2575–87.
180. Fedyanin M., Elsnukaeva H., Demidova I. et al. Efficacy of combinations of BRAF inhibitors and anti-EGFR antibodies in metastatic colorectal carcinoma (mCRC) patients with mBRAF in the real clinical practice. *Annals of Oncology* 2021;32(Suppl. 5):S530–82.
181. Yaeger R. et al. Pilot trial of combined BRAF and EGFR inhibition in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer patients. *Clinical cancer research* 2015;21(6):1313–20.

182. Hyman D.M. et al. Vemurafenib in multiple non-melanoma cancers with BRAF V600 mutations. *New England Journal of Medicine* 2015;373(8):726–36.
183. Wu Z. et al. BRAF and EGFR inhibitors synergize to increase cytotoxic effects and decrease stem cell capacities in BRAF (V600E)-mutant colorectal cancer cells. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica* 2018;50(4):355–61.
184. Владимирова Л.Ю. и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. *Злокачественные опухоли* 2021;11(3s2-2):25–38.
185. Багрова С.Г. и др. Использование остеомодифицирующих агентов (ОМА) для профилактики и лечения патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях. *Злокачественные опухоли* 2021;10(3s2-2):35–44.
186. Сакаева Д.Д. и др. Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении. *Злокачественные опухоли* 2021;11(3s2-2):55–63.
187. Ткаченко П.Е., Ивашин В.Т., Маевская М.В. Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией. *Злокачественные опухоли* 2021;10(3s2-2):52–65.
188. Виценя М.В. и др. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. *Злокачественные опухоли* 2021;10(3s2-2):66–87.
189. Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. *Злокачественные опухоли* 2021;11(3S2-2):99–113.
190. Сытов А.В. и др. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных. *Злокачественные опухоли* 2021;11(3s2-2):114–22.
191. Громова Е.Г. и др. Практические рекомендации по коррекции нефротоксичности противоопухолевых препаратов. *Злокачественные опухоли* 2021;11(3s2-2):132–44.
192. Сомонова О.В. и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмбологических осложнений у онкологических больных. *Злокачественные опухоли* 2021;11(3S2-2):145–55.
193. Буйденок Ю.В. Рекомендации по лечению последствий экстравазации противоопухолевых препаратов. *Злокачественные опухоли* 2021;10(3s2-2):141–47.
194. Проценко С.А. и др. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями. *Злокачественные опухоли* 2021;11(3s2-2):187–223.

195. Анемия при злокачественных новообразованиях. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Электронный ресурс: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/624_1.
196. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive system tumors (5th edition). IARC; Lyon, 2019.
197. Jauhri M. et al. Prevalence and coexistence of KRAS, BRAF, PIK3CA, NRAS, TP53, and APC mutations in Indian colorectal cancer patients: next-generation sequencing – based cohort study. *Tumor Biology* 2017;39(2):1010428317692265.
198. Brannon A.R. et al. Comparative sequencing analysis reveals high genomic concordance between matched primary and metastatic colorectal cancer lesions. *Genome biology* 2014;15(8):1–10.
199. Loughrey M.B., Quirke P., Shepherd N. Dataset for colorectal cancer histopathology reports. The Royal College of Pathologists, 2014.
200. Динаева Э.А. и др. Значение эмпэгфилграстима в интенсивных режимах терапии опухолей ЖКТ // Доклад на сессии «Отечественные исследования в онкологии». Конференция RUSSCO «Опухоли ЖКТ», 15 апреля 2022.
201. Китагава Ю., Осуми Х., Шинозаки Э., Юмико Ота Ю. и др. Клиническая полезность гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, конъюгированного с полиэтиленгликолем (PEG-G-CSF), для профилактики тяжелой нейтропении у пациентов с метастатическим колоректальным раком, получавших FOLFOXIRI плюс бевацизумаб: одноцентровое ретроспективное исследование. *БМК Рак* 2020;20:358. DOI: 10.1186/s12885-020-06864-8.
202. Кроуфорд Д., Мур Д.С., Моррисон В.А., Дейл Д. Применение пегфилграстима в профилактических целях при нейтропении, вызванной химиотерапией, в США: обзор соблюдения настоящих рекомендаций по применению. *Лечение рака и исследовательские коммуникации* 2021;29:100466.
203. Lugli A. et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Modern pathology* 2017;30(9):1299–311.
204. Moehler M. et al. Phase III trial of avelumab maintenance after first-line induction chemotherapy versus continuation of chemotherapy in patients with gastric cancers: results from JAVELIN gastric 100. *Journal of Clinical Oncology* 2021;39(9):966.
205. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive system tumors (5th edition). – IARC; Lyon, 2019

206. Jauhri M. et al. Prevalence and coexistence of KRAS, BRAF, PIK3CA, NRAS, TP53, and APC mutations in Indian colorectal cancer patients: next-generation sequencing-based cohort study //Tumor Biology. – 2017. – Т. 39. – №. 2. – С. 1010428317692265.
207. Brannon A. R. et al. Comparative sequencing analysis reveals high genomic concordance between matched primary and metastatic colorectal cancer lesions //Genome biology. – 2014. – Т. 15. – №. 8. – С. 1-10.
208. Modest D. P. et al. Panitumumab plus fluorouracil and folinic acid versus fluorouracil and folinic acid alone as maintenance therapy in RAS wild-type metastatic colorectal cancer: The randomized PANAMA trial (AIO KRK 0212) //Journal of Clinical Oncology. – 2022. – Т. 40. – №. 1. – С. 72-82.
209. Aparicio T. et al. Bevacizumab+ chemotherapy versus chemotherapy alone in elderly patients with un-treated metastatic colorectal cancer: A randomized phase II trial—PRODIGE 20 study results //Annals of Oncology. – 2018. – Т. 29. – №. 1. – С. 133-138.
210. Fujita K. et al. Irinotecan, a key chemotherapeutic drug for metastatic colorectal cancer //World journal of gastroenterology. – 2015. – Т. 21. – №. 43. – С. 12234.
211. Dominik P Modest 1 2, Uwe M Martens 3, Jorge Riera-Knorrenschild, et al. FOLFOXIRI Plus Panitumumab As First-Line Treatment of RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized, Open-Label, Phase II VOLFI Study (AIO KRK0109). J Clin Oncol. 2019 Dec 10;37(35):3401-3411.
212. Josep Tabernero 1, Takayuki Yoshino 2, Allen Lee Cohn, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. Lancet Oncol.
213. Freshwater T. et al. Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications //Journal for immunotherapy of cancer. – 2017. – Т. 5. – №. 1. – С. 1-9.
214. Grothey A. et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial //The Lancet. – 2013. – Т. 381. – №. 9863. – С. 303-312.
215. Gundgaard M. G., Soerensen J. B., Ehrnrooth E. Third-line therapy for metastatic colorectal cancer //Cancer chemotherapy and pharmacology. – 2008. – Т. 61. – №. 1. – С. 1-13.
216. Walter T. et al. Systematic review and network meta-analyses of third-line treatments for metastatic colorectal cancer //Journal of cancer research and clinical oncology. – 2020. – Т. 146. – №. 10. – С. 2575-2587
217. M. Fedyanim, H. Elsnukaeva, I. Demidova , et al. 448P - Efficacy of combinations of BRAF inhibitors and anti-EGFR antibodies in metastatic colorectal carcinoma (mCRC) patients

- with mBRAF in the real clinical practice. *Annals of Oncology* (2021) 32 (suppl_5): S530-S582. doi:10.1016/annonc/annonc698
218. Wu Z. et al. BRAF and EGFR inhibitors synergize to increase cytotoxic effects and decrease stem cell capacities in BRAF (V600E)-mutant colorectal cancer cells //Acta Biochimica et Biophysica Sinica. – 2018. – Т. 50. – №. 4. – С. 355-361.
219. Vikas, Praveen, et al. "Mismatch repair and microsatellite instability testing for immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO Endorsement of College of American Pathologists Guideline." *Journal of clinical oncology* 41.10 (2023): 1943-1948.
220. Trakarnsanga, Atthaphorn, et al. "Comparison of tumor regression grade systems for locally advanced rectal cancer after multimodality treatment." *Journal of the National Cancer Institute* 106.10 (2014): dju248.
221. Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тер-Ованесов М.Д., Тюляндина С.А. Основные положения диагностики, прогноза и лечения метастазов по брюшине при раке толстой кишки. // Колопроктология. 2020; т.19, №4, с. 131-149. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-4-131-149>
222. Alfonso, P. García, et al. "560MO Maintenance with 5FU/LV-Aflibercept after induction with FOLFIRI-Aflibercept vs FOLFIRI-Aflibercept until progression in older patients (pts) in 2nd line metastatic colorectal cancer (mCRC): The randomized AFEMA trial." *Annals of Oncology* 34 (2023): S416-S417.
223. Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors - Review of the Literature. *Pathol Oncol Res*. 2020 Jan;26(1):63-78. doi: 10.1007/s12253-018-00569-x. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30617760; PMCID: PMC7109141.
224. Hoel, D. G., et al. (2016). The risks and benefits of sun exposure 2016. *Dermato-endocrinology*, 8(1).
225. Bregar, A., Taylor, K., & Stuckey, A. (2014). Hormone therapy in survivors of gynaecological and breast cancer. *The Obstetrician & Gynaecologist*, 16(4), 251-258.
226. Maltser S, Cristian A, Silver JK, Morris GS, Stout NL. A focused review of safety considerations in cancer rehabilitation. *PM&R*. 2017 Sep 1;9(9):S415-28.
227. Derkken JW, Beijer S, Koopman M, Verkooijen HM, van de Poll-Franse LV, May AM. Monitoring potentially modifiable lifestyle factors in cancer survivors: a narrative review on currently available methodologies and innovations for large-scale surveillance. *European Journal of Cancer*. 2018 Nov 1;103:327-40.
228. Arem H, Loftfield E. Cancer epidemiology: a survey of modifiable risk factors for prevention and survivorship. *American journal of lifestyle medicine*. 2018 May;12(3):200-10.

229. Vijayvergia N, Denlinger CS. Lifestyle factors in cancer survivorship: where we are and where we are headed. *Journal of personalized medicine*. 2015 Jul 2;5(3):243-63.
230. Serfaty D. Update on the contraceptive contraindications. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2019;48(5):297–307. doi: 10.1016/j.jogoh.2019.02.006.
231. Jeanne Tie, M.D., Joshua D. Cohen, M.Phil, et al. Circulating Tumor DNA Analysis Guiding Adjuvant Therapy in Stage II Colon Cancer. *N Engl J Med* 2022;386:2261-2272.
232. Rene Adam, Céline Piedvache, Laurence Chiche, et al. Chemotherapy and liver transplantation versus chemotherapy alone in patients with definitively unresectable colorectal liver metastases: A prospective multicentric randomized trial (TRANSMET). *Journal of Clinical Oncology* Volume 42, Number 16_suppl June 2024.
233. Mifen Chen, Zhenghang Wang, Zimi Liu, et al. PD-1/PD-L1 Inhibitor Plus Chemotherapy Versus PD-1/PD-L1 Inhibitor in Microsatellite Instability Gastrointestinal Cancers: A Multicenter Retrospective Study. *JCO Precision Oncology* Volume 7 <https://doi.org/10.1200/PO.22.00463>.
234. Kohei Shitara , Jaffer A. Ajani , Markus Moehler, et al. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer. *Nature*. Vol 603. 31 March 2022.
235. Thierry Andre, Elena Elez, Eric Van Cutsem, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): First results of the CheckMate 8HW study. *Journal of Clinical Oncology* Volume 42, Number 3_suppl January 2024.
236. David S Hong, Steven G DuBois, Shivaani Kummar, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol*. 2020 Apr;21(4):531-540.
237. Robert C Doebele, Alexander Drilon, Luis Paz-Ares, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol*. 2020 Feb;21(2):271-282.
238. Takayuki Yoshino, Maria Di Bartolomeo, et al. Final results of DESTINY-CRC01 investigating trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer. *Nat Commun*. 2023 Jun 7;14(1):3332

239. Marwan G Fakih, Lisa Salvatore, Taito Esaki, et al. Sotorasib plus Panitumumab in Refractory Colorectal Cancer with Mutated KRAS G12C. *N Engl J Med.* 2023 Dec 7;389(23):2125-2139.
240. Julien Hadoux, Rossella Elisei, Marcia S Brose, et al. Phase 3 Trial of Selercatinib in Advanced RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer. *N Engl J Med.* 2023 Nov 16;389(20):1851-1861.
241. Antonio Avallone, Francesco Giuliani, Guglielmo Nasti, et al. Intermittent or continuous panitumumab plus FOLFIRI (FOLFIRI/PANI) for first-line treatment of patients (pts) with RAS/BRAF wild-type (wt) metastatic colorectal cancer (mCRC): An update of survival/toxicity and preliminary results of genomic alterations from IMPROVE study. *Journal of Clinical Oncology* Volume 41, Number 16_suppl June 2023.
242. Scott Kopetz, Axel Grothey, Rona Yaeger, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Oct 24;381(17):1632-1643
243. Yungchang Chen, Xiaoqian Li, Man Yuxin, et al. Phase Ib study of dabrafenib, trametinib, irinotecan and cetuximab in BRAF V600E-mutated metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* Volume 41, Number 4_suppl February 2023.
244. Ryan B. Corcoran, Thierry André, Chloe E. Atreya, et al. Combined BRAF, EGFR, and MEK Inhibition in Patients With BRAFV600E-Mutant Colorectal Cancer. *Cancer Discov.* 2018 Apr; 8(4): 428–443.
245. J. Tabernero, T. Yoshino, T.W. Kim, et al. BREAKWATER safety lead-in (SLI): Encorafenib (E) + cetuximab (C) + chemotherapy (chemo) for BRAFV600E metastatic colorectal cancer (mCRC). *Ann Oncol.* VOLUME 33, SUPPLEMENT 7, S1392-S1393, SEPTEMBER 2022. LBA26.
246. Valtorta E, Martino C, Sartore-Bianchi A, Penault-Llorca F, Viale G, Risio M, Rugge M, Grigioni W, Bencardino K, Lonardi S, Zagonel V, Leone F, Noe J, Ciardiello F, Pinto C, Labianca R, Mosconi S, Graiff C, Aprile G, Frau B, Garufi C, Loupakis F, Racca P, Tonini G, Lauricella C, Veronese S, Truini M, Siena S, Marsoni S, Gambacorta M. Assessment of a HER2 scoring system for colorectal cancer: results from a validation study. *Mod Pathol.* 2015 Nov;28(11):1481-91.
247. Bartley AN, Washington MK, Ventura CB, Ismaila N, Colasacco C, Benson AB 3rd, Carrato A, Gulley ML, Jain D, Kakar S, Mackay HJ, Streutker C, Tang L, Troxell M, Ajani JA. HER2 Testing and Clinical Decision Making in Gastroesophageal Adenocarcinoma: Guideline From the College of American Pathologists, American

- Society for Clinical Pathology, and American Society of Clinical Oncology. Arch Pathol Lab Med. 2016 Dec;140(12):1345-1363.
248. Bartley AN, Mills AM, Konnick E, Overman M, Ventura CB, Souter L, Colasacco C, Stadler ZK, Kerr S, Howitt BE, Hampel H, Adams SF, Johnson W, Magi-Galluzzi C, Sepulveda AR, Broaddus RR. Mismatch Repair and Microsatellite Instability Testing for Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: Guideline From the College of American Pathologists in Collaboration With the Association for Molecular Pathology and Fight Colorectal Cancer. Arch Pathol Lab Med. 2022 Oct 1;146(10):1194-1210.
249. A. A. Zagidullina, O.A. Kuznetsova, A. Tryakin, et al., M. Fedyanin, et al. Neoadjuvant immunotherapy with prolgolimab in locally advanced MSI/dMMR colorectal cancer: Safety and efficacy analysis. Annals of Oncology (2024) 35 (suppl_1): S1-S74. doi: 10.1016/annonc/annonc1477.
250. Somatic POLE exonuclease domain mutations elicit enhanced intratumoral immune responses in stage II colorectal cancer. J Immunother Cancer 2020;8:e000881.
251. Ambrosini M, Rousseau B, Manca P, et al. Immune checkpoint inhibitors for POLE or POLD1 proofreading-deficient metastatic colorectal cancer. Annals of Oncology. 2024;35(7):643-655.
252. Mur P, García-Mulero S, Del Valle J, et al. Role of POLE and POLD1 in familial cancer. Genet Med 2020;22:2089-2100. 71 Mur P, Viana-Errasti J, Garcia-Mulero S, et al.
253. Recommendations for the classification of germline variants in the exonuclease domain of POLE and POLD1. Genome Med 2023;15:85.
254. Wang Z., Qin B. D., Ye C. Y., Wang M. M., Yuan L. Y., Dai W. P., Sun L., Liu K., Qin W. X., Jiao X. D., Li X. N., Zang Y. S. Cetuximab and vemurafenib plus FOLFIRI (5-fluorouracil/leucovorin/irinotecan) for BRAF V600E-mutated advanced colorectal cancer (IMPROVEMENT): An open-label, single-arm, phase II trial // Eur J Cancer. – 2022. – Т. 163. – С. 152-162.
255. Petrelli F, Zamponi A, Ghidini A, et al. Timing of Adjuvant Chemotherapy and Survival in Colorectal, Gastric, and Pancreatic Cancer. A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancers (Basel). 2019 Apr 17;11(4):550. doi: 10.3390/cancers11040550.
256. Cornes P, Gascon P, Chan S, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Short- versus Long-Acting Granulocyte Colony-Stimulating Factors for Reduction of Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia. Adv Ther. 2018 Oct 8;35(11):1816–1829. doi: 10.1007/s12325-018-0798-6.
257. Aghedo BO, Gupta V. Filgrastim. StatPearls [Internet].

258. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Colon Cancer Version 3.2025 — April 24, 2025.
259. Piringer G, Decker J, Trommet V, et al. Ongoing complete response after treatment cessation with dabrafenib, trametinib, and cetuximab as third-line treatment in a patient with advanced BRAF^{V600E} mutated, microsatellite-stable colon cancer: A case report and literature review. *Front Oncol.* 2023 May 5:13:1166545. doi: 10.3389/fonc.2023.1166545. eCollection 2023;
260. Jiang S, Wu Y, Wei W, et al. Cetuximab and Dabrafenib Plus Trametinib for Untreated Colonic Metastasis of BRAFV600E Mutant Primary Lung Adenocarcinoma with Signet Ring Cell Features: An Interesting and Rare Case Report. *Onco Targets Ther.* 2022 Sep 26;15:1057–1062. doi: 10.2147/OTT.S375436

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

1. **Мамедли Замар Заурович**, д.м.н., заведующий отделением хирургического отделения №3 (колопротологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
2. **Гордеев Сергей Сергеевич**, д.м.н., заведующий отделом планирования и координации научных исследований ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
3. **Федягин Михаил Юрьевич**, д.м.н., профессор, руководитель департамента науки ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; руководитель службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ «ММКЦ Коммунарка» ДЗ г. Москвы; заведующий кафедрой онкологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.
4. **Ачкасов Сергей Иванович**, д.м.н., проф., директор ФГБУ «НМИЦ колопротологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России.
5. **Белохвостова Анна Сергеевна**, к.м.н., заведующая отделением лекарственного лечения злокачественных новообразований МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
6. **Болотина Лариса Владимировна**, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

8. Козлов Николай Александрович, к.м.н., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
9. Невольских Алексей Алексеевич, д.м.н., заместитель директора по лечебной работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
10. Петров Кирилл Сергеевич, к.м.н., врач-рентгенолог, отделение рентгенодиагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
11. Трякин Алексей Александрович, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе НИИ КО, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №2 ФГБУ «НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
12. Щуканов Алексей Сергеевич, д.м.н., руководитель отдела лабораторной генетики, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Блок по реабилитации

1. Мерзлякова Анна Михайловна, к.м.н., врач-онколог отделения медицинской реабилитации МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России.
2. Обухова Ольга Аркадьевна, к.м.н., врач ФРМ отделения реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Блок по организации медицинской помощи

1. Геворкян Тигран Гагикович, заместитель директора по реализации федеральных проектов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
2. Фоменко Юрий Александрович, к.м.н., заместитель генерального директора по клинико-экспертной работе ФГБУ "НМИЦ онкологии" Минздрава России.
3. Иванов Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный врач РФ, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, главный внештатный специалист-онколог ЦФО Минздрава России.
4. Хайлова Жанна Владимировна, к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

5. Комаров Юрий Игоревич, к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России.

Блок по сопроводительной терапии

1. Гладков Олег Александрович, профессор, д.м.н., директор медицинского центра ООО “ЭВИМЕД”.
2. Карасева Вера Витальевна, д.м.н., доцент, профессор, кафедра онкологии ИНОПР ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Конфликта интересов нет.

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

**Таблица П1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД)
для методов диагностики (диагностических вмешательств)**

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
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 метаанализа
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
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица П2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные контролируемые исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных контролируемых исследований, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования типа «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица П3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация: все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными
B	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
C	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 валидизации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидизации рекомендаций:

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

Получены комментарии детских онкологов первичного звена о 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 то, насколько доходчива и точна интерпретация 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 больных раком ободочной кишки и ректосигмоидного перехода, но не чаще 1 раза в 6 мес. Решение об обновлении принимает Минздрав России на основании 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 в Государственном реестре лекарственных средств, размещенном на сайте Минздрава России: <http://grls.rosmindzdrav.ru>.

Критерии генетического обследования пациентов с подозрением на синдром Линча

Критерии, 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 зарегистрировано еще 2 и более случая 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 аденоатозный полипоз исключен [121].

Приложение А4. Минимальный список мутаций генов RAS для тестирования при раке толстой кишки

Ген	Мутация
KRAS (2 экзон)	c.35G>A (p.Gly12Asp)
	c.35G>T (p.Gly12Val)

	c.35G>C (p.Gly12Ala)
	c.34G>T (p.Gly12Cys)
	c.34G>A (p.Gly12Ser)
	c.34G>C (p.Gly12Arg)
	c.37_38delinsTT (p.Gly13Phe)
	c.38G>A (p.Gly13Asp)
	c.38G>C (p.Gly13Ala)
	c.37G>T (p.Gly13Cys)
	c.37G>A (p.Gly13Ser)
	c.37G>C (p.Gly13Arg)
	c.38G>T (p.Gly13Val)
KRAS (3 экзон)	c.176C>A (p.Ala59Glu)
	c.176C>G p.Ala59Gly)
	c.175G>T (p.Ala59Ser)
	c.175G>A (p.Ala59Thr)
	c.183A>C (p.Gln61His)
	c.181C>G (p.Gln61Glu)
	c.183A>T (p.Gln61His)
	c.181C>A (p.Gln61Lys)
	c.182A>T (p.Gln61Leu)
	c.182A>C (p.Gln61Pro)
	c.182A>G (p.Gln61Arg)
KRAS (4 экзон)	c.351A>C (p.Lys117Asn)
	c.351A>T (p.Lys117Asn)
	c.349A>G (p.Lys117Glu)

	c.350A>G (p.Lys117Arg)
	c.436G>C (p.Ala146Pro)
	c.436G>A (p.Ala146Thr)
	c.437C>T (p.Ala146Val)
NRAS (2 экзон)	c.34G>A (p.Gly12Ser)
	c.34G>C (p.Gly12Arg)
	c.34G>T (p.Gly12Cys)
	c.35G>A (p.Gly12Asp)
	c.35G>C (p.Gly12Ala)
	c.35G>T (p.Gly12Val)
	c.37G>A (p.Gly13Ser)
	c.37G>C (p.Gly13Arg)
	c.37G>T (p.Gly13Cys)
	c.38G>A (p.Gly13Asp)
	c.38G>C (p.Gly13Ala)
	c.38G>T (p.Gly13Val)
NRAS (3 экзон)	c.175G>A (p.Ala59Thr)
	c.176C>A (p.Ala59Asp)
	c.176C>G (p.Ala59Gly)
	c.175G>T (p.Ala59Ser)
	c.181C>A (p.Gln61Lys)
	c.181C>G (p.Gln61Glu)
	c.182A>G (p.Gln61Arg)
	c.182A>C (p.Gln61Pro)
	c.183A>C (p.Gln61His)

	c.183A>T (p.Gln61His)
	c.182A>T (p.Gln61Leu)

Приложение А5. Классификация мутаций в гене *BRAF*

Мутация	Класс мутации
V600 E/K/D/R/L	1
T599 V600TinsT	2
T599I/dup/V600insT	2
T599R	2
G464 A/E/V/R	2
G469 A/V/S/R/L/T170delinsAK	2
V471F	2
K499E	2
F595 L	2
L596 Q/R/S/V	2
L597 V/S/R/Q/P/K	2
I483S	2
L485 F/W	2
L485 P490delinsY	2
L505H/F	2
L525 R	2
E586K	2
Q257R	2
K601 E/N/Q/T	2
BRAF транслокации	2
A598 V/T599insV	2
N486_P490del	2
V487 P492delinsA	2
V600 K601del	2
V600 K601 D/E/N	2
V600 K602delinsE	2
V600 K602delinsDT	2
V600 S605delinsEISRWR	2
V600 W604delinsDQTDG	2
G466 E/V/R/A	3
G469 E	3
K483 M/E	3
N581 I/S/T/Y/K	3

D594 A/H/V/G/N/E/Y/F	3
G596 V/R/C	3
F595 L	3
F247 L	3
Q524 L	3
R558 Q	3
S467 L	3
T470 R	3
D287H	3
T599A	3

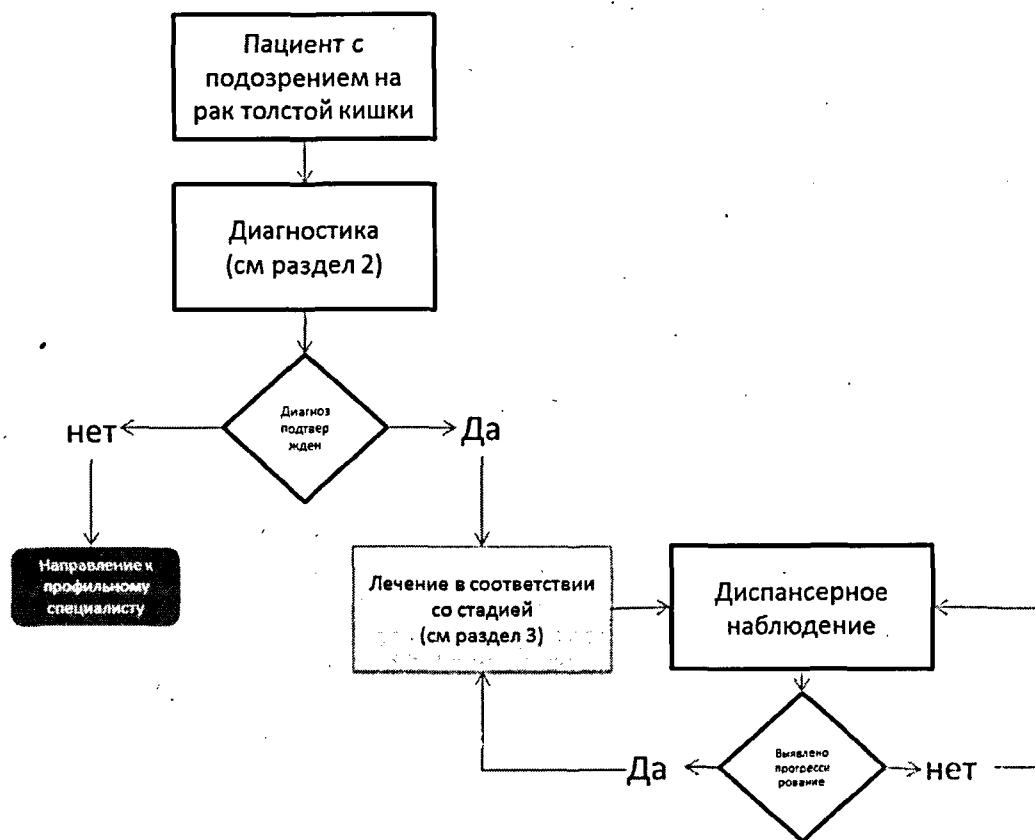
Приложение А6. План контрольных обследований пациента после завершения лечения

Методы исследования	Сроки контрольных обследований пациента после завершения лечения																			
	1-й год				2-й год				3-й год				4-5-й 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
Исследование уровня ракового эмбрионального антигена	x	x	x	x	x	x	x	x		x		x		x		x				—
Ультразвуковое исследование 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
Компьютерная томография органов грудной и брюшной полостей с внутривенным контрастированием				x				x				x								
Колоноскопия*				x								x								
																				Каждые 5 лет

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

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

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

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

Приложение Г1–ГН. Шкалы оценки, вопросы и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Критерии Amsterdam II

Название на русском языке: Критерии Amsterdam II.

Оригинальное название: Amsterdam II Criteria.

Источник: Vasen H.F., Watson P., Mecklin J.P., Lynch H.T. 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:

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 Г2. Критерии Bethesda для тестирования

на микросателлитную нестабильность

Название на русском языке: Критерии Bethesda для тестирования на MSI.

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

Источник: Laghi L., Bianchi P., Roncalli M., Malesci A. Re: Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. J Natl Cancer Inst 2004;96(18):1402–3.

Тип: критерии.

Назначение: оценка целесообразности выполнения тестирования на MSI.

Содержание:

1. Колоректальный рак у пациента младше 50 лет.
2. Наличие синхронного, метахронного колоректального или другого рака, который может быть связан с синдромом Линча, вне зависимости от возраста.
3. Колоректальный рак с выявленной при гистологическом исследовании микросателлитной нестабильностью (MSI) 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 Г3. Критерии степени оценки регрессии опухоли в ответ на лечение по Mandard

Название на русском языке: 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)	Сохранение немногочисленных опухолевых клеток на фоне фиброзных изменений
III степень регрессии опухоли (TRG3)	Большое количество сохраненных 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 Г4. Критерии оценки по шкале ECOG

Название на русском языке: 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;5(6):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 действия также, 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
a4	Инвалид, совершенно неспособен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели
5	Смерть