

**ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ

Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах

2016

Робоча група з адаптації клінічної настанови

Ковальов Олексій Олексійович	завідувач кафедри онкології Державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Онкологія», заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Колеснік Олена Олександрівна	директор Національного інституту раку МОЗ України, д.м.н.;
Ліщишина Олена Михайлівна	директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.м.н, ст.н.с., заступник голови робочої групи з методології;
Захараш Михайло Петрович	завідувач кафедри хірургії №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, членкор. Національної академії медичних наук України, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Проктологія»;
Зелінський Артем Ігорович	лікар-хірург-онколог науково-дослідного відділення пухлин органів черевної порожнини та заочеревинного простору Національного інституту раку МОЗ України;
Іванкова Валентина Степанівна	завідувач науково-дослідного відділення променевої терапії Національного інституту раку МОЗ України, д.м.н., професор;
Кондрацький Юрій Миколайович	хірург-онколог відділення пухлин органів грудної порожнини Національного інституту раку МОЗ України, к.м.н.;
Матюха Лариса Федорівна	завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина»;
Махмудов Дмитро Ельдарович	науковий співробітник науково-дослідного відділення пухлин органів черевної порожнини та

	заочеревинного простору Національного інституту раку МОЗ України;
Нікішаєв Володимир Іванович	завідувач відділення ендоскопічної діагностики та малоінвазивної хірургії Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги, д.м.н., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Ендоскопія»;
Парамонов Віктор Володимирович	головний лікар Комунального закладу «Черкаський обласний онкологічний диспансер»;
Риспаєва Дінара Есенбеківна	лікар-онколог науково-дослідного відділення консервативних методів лікування Національного інституту раку МОЗ України, доцент кафедри онкології та дитячої онкології Харківської медичної академії післядипломної освіти, к.м.н.;
Солодяникова Оксана Іванівна	керівник відділу променевої діагностики, радіаційної онкології і ядерної медицини Національного інституту раку МОЗ України, д.м.н. головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Променева терапія»;
Смоланка Іван Іванович	завідувач відділення пухлин грудної залози і її реконструктивної хірургії Національного інституту раку МОЗ України, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Онкохірургія»;
Ткаченко Михайло Миколайович	професор кафедри радіології та радіаційної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н., професор;
Хруленко Тетяна Володимірівна	завідувач блоку брахітерапії відділення клінічної радіоонкології Національного інституту раку МОЗ України, к.м.н.;
Чешук Валерій Євгенович	професор кафедри онкології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н., професор;
Шудрак Анатолій Анатолійович	заступник головного лікаря з хірургічних питань Національного інституту раку МОЗ України, д.м.н.

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Горох Євгеній Леонідович	начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій ДП «Державний експертний центр МОЗ України», к.т.н.;
Мельник Євгенія Олександрівна	начальник відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;
Мігель Олександр Володимирович	завідувач сектору економічної оцінки медичних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;
Рубцова Євгенія Ігорівна	експерт відділу методичного забезпечення новітніх технологій в сфері охорони здоров'я ДП «Державний експертний центр МОЗ України»;
Шилкіна Олена Олександрівна	начальник відділу методичного забезпечення новітніх технологій в сфері охорони здоров'я ДП «Державний експертний центр МОЗ України».

Державний експертний центр МОЗ України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



ADAPTE (Франція)
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)



Рецензенти

Галайчук Ігор
Йосифович

завідувач кафедри онкології, променевої діагностики і терапії та радіаційної медицини Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, д.м.н., професор;

Іващук Олександр Іванович	проректор з наукової роботи та міжнародних зв'язків Буковинського державного медичного університету, завідувач кафедри онкології Буковинського державного медичного університету, д.м.н., професор;
Сівкович Світлана Олексіївна	головний науковий співробітник відділення захворювань системи крові ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст Департаменту охорони здоров'я виконавчого органу Київської міської ради зі спеціальності «Гематологія».

Перегляд адаптованої клінічної настанови заплановано на 2019 рік.

ШКАЛА ДОКАЗІВ І ГРАДАЦІЯ РЕКОМЕНДАЦІЙ РІВНІ ДОВЕДЕНОСТІ ПЕРВИННИХ ДАНИХ (SIGN)

1⁺⁺	Високоякісний мета-аналіз, систематичний огляд рандомізованих контрольованих випробувань (РКВ) або РКВ з дуже низьким ризиком систематичної помилки
1⁺	Належним чином проведений мета-аналіз, систематичні огляди РКВ або РКВ з низьким ризиком систематичної помилки
1⁻	Мета-аналіз, систематичні огляди РКВ або РКВ з високим ризиком систематичної помилки
2⁺⁺	Високоякісний систематичний огляд досліджень "випадок-контроль" або когортних досліджень Високоякісні дослідження "випадок-контроль" або когортні дослідження з дуже низьким ризиком похибки, систематичних помилок або відхилень і високою вірогідністю причинного зв'язку
2⁺	Належним чином проведені дослідження "випадок-контроль" або когортні дослідження з низьким ризиком помилки, систематичних помилок або відхилень і допустимою вірогідністю причинного зв'язку
2⁻	Дослідження "випадок-контроль" або когортні дослідження з високим ризиком помилки, систематичних помилок або відхилень і значним ризиком того, що цей зв'язок не є причинним
3	Неаналітичні дослідження, наприклад, повідомлення про випадки, серії випадків
4	Думка експерта

ГРАДАЦІЯ РЕКОМЕНДАЦІЙ

Примітка. Рівні доказів рекомендацій пов'язані з силою доказів, на яких вони засновані. Вони не відображають клінічне значення рекомендацій.

A	Принаймні один мета-аналіз, систематичний огляд РКВ або РКВ, оцінені як 1 ⁺⁺ і безпосередньо застосовних до цільової популяції Сукупність доказів, що складаються в основному з досліджень, оцінених як 1 ⁺ , безпосередньо застосовних до цільової популяції і які мають узгоджувані результати
B	Сукупність доказів, включаючи дослідження 2 ⁺⁺ , безпосередньо застосовних до цільової популяції, мають узгоджувані результати Екстрапольовані докази з досліджень 1 ⁺⁺ або 1 ⁺
C	Сукупність доказів включає дослідження, застосовні до цільової популяції, які мають узгоджувані результати; або Екстрапольовані докази з досліджень, які оцінюються як 2 ⁺⁺
D	Докази рівня 3 або 4, або Екстрапольовані докази з досліджень 2 ⁺

ПОЛОЖЕННЯ НАЛЕЖНОЇ ПРАКТИКИ

- Рекомендована належна практика, заснована на клінічному досвіді групи з розробки настанов

РІВНІ ДОКАЗОВОСТІ І СТУПІНЬ РЕКОМЕНДАЦІЇ^a (ESMO)

Рівень доказовості	
I	Дані з принаймні одного великого рандомізованого контрольованого випробування високої методологічної якості (низький потенціал для зсуву) або мета-аналізів добре проведених рандомізованих досліджень без неоднорідності даних
II	Невеликі рандомізовані дослідження або великі рандомізовані дослідження з підозрою в упередженості (низька методологічна якість) або мета-аналізи таких досліджень або досліджень з продемонстрованою неоднорідністю даних
III	Проспективні когортні дослідження
IV	Ретроспективні когортні дослідження або дослідження випадок-контроль
V	Дослідження без контрольної групи, повідомлення про випадок, думки експертів
Градація рекомендацій	
A	Сильні докази щодо ефективності з істотним клінічним ефектом, настійно рекомендується
B	Сильні або помірної сили докази щодо ефективності, але з обмеженим клінічним ефектом, як правило, рекомендується
C	Недостатні докази щодо ефективності або переваги не перевищують ризик або недоліки (несприятливі події, витрати тощо), необов'язкові
D	Помірний докази проти ефективності або для несприятливого результату, як правило, не рекомендується
E	Переконливі докази проти ефективності або для несприятливого результату, ніколи не рекомендується

^a Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis 2001; 33: 139–144. By permission of the Infectious Diseases Society of America.

ЗМІСТ

Перелік скорочень

Передмова мультидисциплінарної робочої групи з адаптації клінічної настанови. Синтез даних

1. Вступ

- 1.1. Потреба в настанові
- 1.2. Компетенції настанови
- 1.3. Визначення
- 1.4. Заява про наміри

2. Ключові рекомендації

- 2.1. Первинна медична допомога і направлення
- 2.2. Діагностика
- 2.3. Хірургія
- 2.4. Патогістологія
- 2.5. Хіміотерапія та променева терапія
- 2.6. Спостереження

3 Профілактика та скринінг

- 3.1. Харчування і надмірна вага
- 3.2. Алкоголь
- 3.3. Куріння
- 3.4. Фізична активність
- 3.5. Гормональна терапія
- 3.6. Хіміопрофілактика з застосуванням нестероїдних протизапальних засобів
- 3.7. Скринінг

4 Вплив колоректального раку на пацієнтів і їх сім'ї

- 4.1. Втручання щодо пом'якшення наслідків колоректального раку
- 4.2. Інформація, необхідна для подолання і розуміння колоректального раку
- 4.3. Методи і джерела комунікації
- 4.4. Залучення пацієнта до процесу прийняття рішень
- 4.5. Роль медсестер-спеціалістів в мультидисциплінарній команді

5. Спадкові синдроми

- 5.1. Синдром Лінча
- 5.2. Сімейний Х-синдром
- 5.3. APC-асоційований сімейний аденоматозний поліпоз
- 5.4. MUTYH-асоційований поліпоз

6. Первинна допомога і направлення

7. Діагностика

- 7.1. Ендоскопія
- 7.2. Променева діагностика
- 7.3. Початкова постановка діагнозу
- 7.4. Позитронно-емісійна томографія

8. Хірургія

- 8.1. Передопераційна постановка діагнозу

- 8.2. Передопераційна підготовка
- 8.3. Периопераційне переливання крові
- 8.4. Методики операцій з приводу колоректального раку
- 8.5. Локальне видалення колоректального раку
- 8.6. Лапароскопічна хірургія колоректального раку
- 8.7. Лікування зляканої кишкової непрохідності
- 8.8. Хірургія пізніх стадій захворювання
- 8.9. Спеціалізація та робоче навантаження в хірургії колоректального раку

9. Патологія

- 9.1. Важливі патологічні параметри колоректального раку
- 9.2. Висновки щодо колоректального раку

10. Хіміотерапія та променева терапія

- 10.1. Ад'ювантна хіміотерапія
- 10.2. Лікування хворих з метастатичним колоректальним раком
- 10.3. Ведення пацієнтів з раком прямої кишки

11. Спостереження за пацієнтами з колоректальним раком

12. Паліативна медична допомоги та лікування симптомів пізньої стадії захворювання

- 12.1. Направлення для отримання паліативної допомоги
- 12.2. Лікування симптомів

13. Надання інформації

14. Впровадження настанови

- 14.1. Впровадження стратегії
- 14.2. Наслідки ресурсів основних рекомендацій
- 14.3. Аудит поточної практики
- 14.4. Консультації NHS Scotland від шотландського консорціуму лікарських засобів

15. Доказова база

- 15.1. Систематичний огляд літератури
- 15.2. Рекомендації для дослідження
- 15.3. Розгляд та оновлення

16 Розробка настанови

- 16.1. Введення
- 16.2. Група з розробки настанови
- 16.3. Консультації та експертна оцінка

Список літератури

Додатки

Перелік скорочень

5-ФУ	5-фторурацил
18-ФДГ	18-фтордезоксиглюкоза
АРС	генетичний маркер в діагностиці колоректального раку
БЕД	біологічно ефективна доза
БНФ	Британський національний формуляр
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ГЗТ	гормонозамісна терапія
ГС	гнучка сигмоїдоскопія
ДНК	дезоксирибонуклеїнова кислота
ДІ	довірчий інтервал
ЕГДС	езофагогастродуоденоскопія
ЕРУЗД	ендоскопічна ректальна ультразвукова діагностика
ЄС	Європейський союз
ІГХ	імуногістохімія
ІМТ	індекс маси тіла
ІРА	ілеоректальний анастомоз
КМС	клінічна медсестра-спеціаліст
КРР	колоректальний рак
КТ	комп'ютерна томографія
МАП	MUTYH-асоційований поліпоз
МДК	мультидисциплінарна команда
МРТ	магнітно-резонансна томографія
МСН	мікросателітна нестабільність
ЛВ	лейковорин
НПЗЗ	нестероїдні протизапальні засоби
НПКРР	неполіпозний колоректальний рак
ОМТ	оцінка медичних технологій
ОСАП	ослаблений сімейний аденоматозний поліпоз
ПВ	повна відповідь
ПЕТ	позитронно-емісійна томографія
ПМВ	повна морфологічна відповідь
ПОК	пероральні контрацептиви
ПСХ	первинний склерозуючий холангіт
ПТ	променева терапія
РЕА	раковомембріональний антиген
РІАА	резервуарний ілеоанальний анастомоз
РКВ	рандомізоване контрольоване випробування
САП	сімейний аденоматозний поліпоз
СЛ	синдром Лінча
СНПКРР	спадковий неполіпозний КРР
СР	співвідношення ризику
СШ	співвідношення шансів
ТМВ	тотальне мезоректальне видалення

ТЕМ	трансанальна ендоскопічна мікрохірургія
УЗД	ультразвукова діагностика
ФРЕС	фактор росту ендотелію судин
ХПТ	хіміопроменева терапія
ШКТ	шлунково-кишковий тракт
АСРГВІ	Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland, Асоціація колонопроктології Великобританії й Ірландії
BSG	British Society of Gastroenterology, Британське товариство гастроентерологів
EGFR	Epidermal growth factor receptor, рецептор епідермального фактора росту
FDR	First-degree relative, родич першого ступеня
FIT	Fecal immunochemical test, імунохімічний тест калу
FOBT	Fecal occult blood test, тест калу на приховану кров
K-RAS	Протоонкоген, представник родини білків Ras
MTA	Multiple technology appraisal, множинна оцінка технології
MAP	MUTYH-associated polyposis, поліпоз асоційований з мутацією гена MUTYH
MMR	Mismatch repair, помилки репарації
NHS	National Health Service, Національна служба здоров'я
NICE	National Institute for Health and Care Excellence, Національний інститут здоров'я та досконалості медичної допомоги, Великобританія
NNT	Number needed to treat, кількість пацієнтів, яку необхідно пролікувати
SCPRT	Short course preoperative radiotherapy, Короткий курс передопераційної променевої терапії
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, Спостереження, поширеність та наслідки, програма Національного інституту рака, США
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Настанови шотландської міжуніверситетської мережі
SMC	Scottish Medicines Consortium, Шотландський консорціум ліків

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ З АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ. СИНТЕЗ ДАНИХ.

Дана клінічна настанова має рекомендаційний характер і є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією клінічних рекомендацій **SIGN 126: Diagnosis and management of colorectal cancer (2010)** <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign126.pdf>, що була обрана робочою групою як приклад найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам з колоректальним раком, і ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних втручань, фармакоterapiї та організаційних принципів її надання.

Окремі розділи настанови, зокрема питання епідеміології, особливості скринінгу, принципи діагностики, лікування, а також подальшого спостереження за пацієнтами з ранніми формами колоректального раку, доповнені фрагментами з настанови **Early colon cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up**

http://annonc.oxfordjournals.org/content/24/suppl_6/vi64.full.pdf+html

При написанні розділу про сімейні форми колоректального раку було використано клінічні рекомендації **Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines (2013)**

http://annonc.oxfordjournals.org/content/24/suppl_6/vi73.full.pdf+html.

Питання щодо особливостей діагностики та лікування раку прямої кишки доповнено фрагментами з **Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2013)**

http://annonc.oxfordjournals.org/content/24/suppl_6/vi81.full.pdf+html.

Розділ присвячений особливостям лікування метастатичного колоректального раку доповнено інформацією з **Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2014)**

<http://annonc.oxfordjournals.org/content/early/2014/09/04/annonc.mdu260.full.pdf+html>

Розділ присвячений особливостям лікування метастатичного колоректального раку доповнено інформацією з **Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: A multidisciplinary international consensus. Cancer Treatment Reviews 41 (2015) 729–741**

Запропонована адаптована клінічна настанова не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень клінічної настанови не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у медичному закладі. Адапована клінічна настанова «Діагностика та лікування колоректального раку», відповідно до свого визначення, має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних

ситуаціях, слугує інформаційною підтримкою щодо найкращої клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних засад медичної допомоги.

1. ВСТУП

1.1. ПОТРЕБА В НАСТАНОВІ

SIGN 126: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF COLORECTAL CANCER (2011)

Перша настанова SIGN з колоректального раку була опублікована в 1996 році і потреба в її створенні була викликана наявністю доказів гіршої виживаності в Шотландії порівняно зі Сполученими Штатами Америки та країнами Європи. Порівняльні дані демонструють, що виживаність у Шотландії продовжує бути нижчою від середньої виживаності в Європі, хоча це може бути пояснено частково змінами якості даних, але докази також свідчать про те, що результати в Шотландії поліпшуються³. Настанова була повністю оновлена в 2003 році і опублікована як SIGN 67. Нові розробки в лікуванні пацієнтів з колоректальним раком потребують перегляду цієї настанови. Найбільш радикальні зміни відбулися в області нехірургічної онкології, але й розділи з профілактики, діагностики, сімейного анамнезу, симптомів, дослідження та хірургічного лікування також були оновлені.

EARLY COLON CANCER: ESMO CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND FOLLOW-UP (2013)

Колоректальний рак (КРР) є третім найбільш поширеним типом пухлин в чоловіків і другим у жінок, що становить 10 % серед усіх типів пухлин в світі. Захворюваність вище у чоловіків (співвідношення: 1,4) і для обох статей є різниця в захворюваності у 10 разів між різними регіонами. З 608 000 випадків смерті, які оцінюються щороку (~ 8 % всіх випадків смерті від раку), КРР є четвертою найбільш поширеною формою раку в світі, з якою пов'язана причина смерті [1].

В результаті загального спостереження відмічається збільшення захворюваності в країнах, де загальний ризик виникнення раку товстої кишки був низьким, в той час як в країнах з історично високим рівнем ризику або спостерігається стабілізація (Західна Європа і Австралія), або зменшення захворюваності (США, Канада і Нова Зеландія) [2]. Спостерігається градієнт захворюваності та смертності між північно-західними і південно-східними областями Європи: кількість нових випадків КРР збільшилася в районах з історично низьким рівнем ризику, таких як Іспанія та Східна Європа [3]. Таке зростання кількості випадків відображає зміни в способі життя, поведінки та є наслідками «вестернізації», а саме: відсутність фізичної активності, ожиріння, надмірне вживання алкоголю, червоного м'яса і куріння.

Поступово знизилася смертність в багатьох західних країнах: це може бути пов'язано із програмами скринінгу на рак, видаленням аденом, раннім виявленням ракових уражень і наявністю більш ефективних методів лікування, принаймні для ранньої стадії захворювання. Показники смертності від КРР в Європейському союзі (ЄС) коливаються від 15 до 20 на 100000 випадків серед чоловіків та від 9 і 14 на 100000 випадків серед жінок і є нижчими у Східних та Північних країнах, особливо у жінок. За 10 років (1997-2007) смертність за п'ятирічний період в ЄС знизилася на 6 % у чоловіків і 8 % у жінок. Оновлений аналіз у 2007 продемонстрував значне

зниження смертності серед молодого населення (віком 30-49 років) до ~ 10 % за п'ятирічний період [4]. У Європі 5-річна виживаність для раку товстої кишки в різних географічних регіонах варіювалася від 28,5 % до 57 % у чоловіків і з 30,9 % до 60 % у жінок: загальна оцінка 51 реєстру з 23 країн дає 46,8 % серед чоловіків і 48,4 % серед жінок [5].

Коментар робочої групи щодо епідеміологічної ситуації в Україні:

Колоректальний рак продовжує посідати провідні позиції в структурі онкологічної захворюваності дорослого населення в Україні. За даними Національного канцер-реєстру України, у 2013 році було зареєстровано 10579 первинно виявлених випадків раку ободової кишки та 9056 – прямої кишки. Найвищі показники захворюваності за даними на 2014 рік залишаються в Дніпропетровській, Донецькій, Одеській, Харківській областях та в м. Києві. Найвищі показники смертності спостерігаються у Вінницькій, Дніпропетровській, Донецькій, Запорізькій, Черкаській області та в м. Києві. Захворюваність на рак ободової кишки у 2014 році склала 22,4 на 100 тис. населення, на рак прямої кишки – 19 на 100 тис. Загальний показник смертності склав 13,9 на 100 тис. для раку ободової кишки та 12,3 на 100 тис. для раку прямої кишки. Для порівняння: стандартизований світовий показник для даної нозології склав 7,1 на 100 тис. та 6,3 на 100 тис. відповідно. Слід відмітити, що 35,5% пацієнтів із первинно виявленим раком ободової кишки та 29,3% із первинно виявленим раком прямої кишки не прожили одного року з моменту виявлення захворювання. Охопленість спеціальним лікуванням складає 69,2% для раку ободової кишки та 73,2% для раку прямої кишки. Також слід звернути увагу на щорічне зменшення кількості пацієнтів, у яких первинне виявлення злоякісного новоутворення ободової, прямої кишки та анусу відбулось на профілактичному огляді – так, станом на 2014 рік цей показник складає 10,5% для раку ободової кишки та 21,4% для раку прямої кишки.

SIGN 126: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF COLORECTAL CANCER

1.1.1. ОНОВЛЕННЯ ДОКАЗІВ

Ця настанова оновлює SIGN 67 і відображає самі останні наявні докази.

При відсутності нових доказів з метою підтримки оновлень, текст і рекомендації наводяться дослівно з SIGN 67. Оригінальні підтверджуючі докази повторно не оцінювалися групою з розробки даної настанови.

1.1.2. РЕЗЮМЕ ОНОВЛЕНЬ ДО НАСТАНОВИ ЗА РОЗДІЛАМИ

2	Ключові рекомендації	Новий
3	Профілактика скринінг	Оновлений
5	Генетика	Повністю переглянутий
6	Первинна допомога і направлення	Повністю переглянутий
7	Діагностика	Повністю переглянутий
8	Хірургія	Оновлений
10	Хіміотерапія та променева терапія	Повністю переглянутий
11	Спостереження	Незначне оновлення
13	Надання інформації	Повністю переглянутий
14	Впровадження	Новий

1.2. КОМПЕТЕНЦІЇ НАСТАНОВИ

1.2.1. ЗАГАЛЬНІ ЦІЛІ

Основними цілями є:

- заохочувати проведення заходів зі зменшення ризику розвитку колоректального раку серед загального населення і в групах високого ризику
- сприяти ранній діагностиці серед населення в цілому і в групах високого ризику
- проводити більш відповідні направлення пацієнтів
- поліпшувати всі аспекти ведення пацієнтів з колоректальним раком з метою підвищення загальної і безрецидивної виживаності і покращувати пов'язану зі здоров'ям якість життя.

1.2.2. ЦІЛЬОВІ КОРИСТУВАЧІ НАСТАНОВИ

Слід визнати, що ефективне лікування колоректального раку вимагає мультидисциплінарного підходу. Звідси слідує, що будь-який заклад, де проводиться лікування цього захворювання, повинен сформувати відповідну мультидисциплінарну команду (МДК), яка включає хірурга(ів), онколога(ів), патологоанатома(ів), радіолога(ів) і медсестру(ер). Крім того ця команда повинна взаємодіяти з ширшою командою, в тому числі з гастроентерологами, фахівцями з паліативної допомоги та лікарями загальної практики. Ця настанова буде представляти інтерес для всіх цих фахівців, а також для пацієнтів, менеджерів і організаторів системи охорони здоров'я.

1.3. ВИЗНАЧЕННЯ

Колоректальний рак, або рак товстого кишечника, визначається як рак, що виникає з епітелію товстої або прямої кишки.

1.4. ЗАЯВА ПРО НАМІРИ

Ця настанова повинна тлумачитися і служити в якості стандарту медичної допомоги. Стандарти медичної допомоги визначаються на основі всіх клінічних даних конкретного випадку і можуть змінюватися з розширенням наукових знань і розвитком технологій та форм медичної допомоги. Дотримання рекомендацій настанови не буде гарантувати успішний результат в кожному випадку, а також рекомендації не слід тлумачити як такі, що включають всі належні методи надання медичної допомоги або виключення інших прийнятних методів, спрямованих на такі ж самі результати. Остаточне рішення повинно прийматися лікарем(ями), відповідальним за прийняття клінічних рішень щодо конкретної клінічної процедури або плану лікування. Це рішення повинно прийматися тільки після обговорення варіантів лікування з пацієнтом, що включає діагностику та лікування наявних методів. Проте, рекомендується, щоб значні відхилення від національної настанови або локальних настанов були повністю задокументовані в історії хвороби пацієнта під час прийняття відповідних рішень.

1.4.1. ПРИЗНАЧЕННЯ ЛІЦЕНЗІЙНИХ ЛІКІВ ПОЗА ЇХ НЕЛІЦЕНЗІЙНИМ ЗАСТОСУВАННЯМ

Коментар робочої групи:

На момент розробки даної клінічної настанови (липень 2014) в Україні призначення лікарських засобів (ЛЗ) здійснюється згідно Закону України «Про лікарські засоби» № 123/96-ВР від 04.04.1996, в якому прописано, що лікарські засоби допускаються до застосування в Україні після їх державної реєстрації. До кожного ЛЗ додається інструкція про застосування лікарського засобу, яка містить: назву лікарського засобу; загальну характеристику; відомості про фармакологічні властивості; показання для застосування; протипоказання; взаємодію з іншими лікарськими засобами; способи застосування та дози; побічну дію; запобіжні заходи; форми випуску; умови та строки зберігання; умови відпуску. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу є основним документом для лікаря і пацієнта щодо призначення ЛЗ.

2. КЛЮЧОВІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Наступні рекомендації були виділені групою з розробки настанови в якості основних клінічних рекомендацій, які повинні бути пріоритетними для впровадження. Рівень рекомендації відноситься до сили підтверджуючих доказів, на яких засновані рекомендації. Він не відображає клінічного значення цієї рекомендації.

2.1. ПЕРВИННА МЕДИЧНА ДОПОМОГА ТА НАПРАВЛЕННЯ

- В** Пацієнти у віці понад 40 років, які звертаються до лікаря з первинною, стійкою або періодичною ректальною кровотечею повинні бути направлені на обстеження.
- С** Огляд пацієнта регіональною службою з клінічної генетики рекомендується для точної оцінки ризику, якщо сімейний анамнез колоректального раку є основним показанням для направлення на обстеження.
- В** Усім симптоматичним пацієнтам виконується загальний аналіз крові. У разі анемії повинна бути визначена наявність дефіциту заліза.

2.2. ЕНДОСКОПІЧНА ДІАГНОСТИКА

- Д** Колоноскопія рекомендується як дуже чутливий метод діагностики колоректального раку, який дозволяє проведенню біопсії та видаленню поліпів.
- С** КТ колонографія може бути використана в якості чутливої і

безпечної альтернативи колоноскопії.

2.3. ОПЕРАТИВНЕ ВТРУЧАННЯ

С Видалення мезоректальної клітковини рекомендується з приводу раку прямої кишки, якщо пацієнт підходить для радикальної операції. Видалення мезоректальної клітковини повинно бути тотальним при пухлинах середньої та нижньої третини прямої кишки, слід проявляти обережність, щоб зберегти вегетативні нерви таза там, де це можливо без шкоди для повного видалення пухлини.

С Коли необхідно проведення черевного видалення прямої кишки з приводу дуже низько локалізованого раку прямої кишки, який не може бути адекватно видалений тотальним мезоректальним видаленням, то рекомендується екстралеваторний підхід для абдомінально-очеревинного видалення прямої кишки.

2.4. ПАТОГІСТОЛОГІЯ

В Висновки щодо всіх зразків колоректального раку повинно бути зроблені відповідно до або доповнені мінімальним набіром даних Королівського коледжу патологів.

2.5. ХІМІОТЕРАПІЯ І ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ

А Усі пацієнти з колоректальним раком III стадії та II стадії із високим ризиком повинні розглядатися на предмет отримання ад'ювантної терапії

Оптимальна стратегія лікування пацієнтів з метастатичним колоректальним раком повинна визначатися після обговорення на засіданні мультидисциплінарної команди і залежати від локалізації і поширення метастазів, функціонального статусу, функції органів і супутніх захворювань пацієнта.

У пацієнтів з раком прямої кишки, які є потенційними кандидатами на операцію, необхідно належним чином визначити стадію за допомогою МРТ органів малого таза і обговорити мультидисциплінарною командою перед операцією. На основі даних МРТ повинен бути встановлений ризик локальних рецидивів.

2.6. СПОСТЕРЕЖЕННЯ

А Пацієнти, які пройшли лікувальну резекцію товстої кишки повинні пройти формальне контрольне спостереження з метою сприяння ранньому виявленню метастазів.

3. ПРОФІЛАКТИКА ТА СКРИНІНГ

3.1. ХАРЧУВАННЯ І НАДМІРНА ВАГА

Харчування вже давно розглядається як найбільш важливий фактор зовнішнього впливу на колоректальний рак, і це відображено в багатьох обсерваційних дослідженнях, які тестують гіпотези щодо харчування. Проте, є дві основні проблеми в інтерпретації обсерваційних досліджень. По-перше, харчування пов'язане з іншими аспектами життя, які можуть впливати на ризик, а по-друге, люди їдять їжу, а не поживні речовини. В результаті важко визначити конкретні компоненти харчування, які впливають на ризик розвитку КРР. Друга доповідь експертів фонду всевітніх досліджень раку і Американський інститут досліджень раку зібрали наявну літературу з систематичного огляду і мета-аналізів.

3.1.1. МАСА ТІЛА

Як ожиріння тіла, так і ожиріння черевної порожнини відносяться до категорії чинників розвитку колоректального раку². У популяції кавказького походження норми індексу маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 25 кг/м². 4

D Підтримання ІМТ близького до нижнього рівня норми рекомендується для населення в цілому, щоб знизити ризик розвитку КРР.

3.1.2. ХАРЧУВАННЯ

Споживання продуктів, які містять харчові волокна, такі як бобові й необроблені злаки, може допомогти знизити ризик розвитку КРР². Споживання фруктів і некрохмалистих овочів може також зменшити ризик, хоча дані обмежені і просто наводять на роздуми². Стратегія уряду Шотландії також закликає людей споживати 400 г (14 унцій) фруктів та овочів (за п'ять порцій) на день і збільшити споживання волокна через збільшення споживання сухих сніданків зі злаків хліба грубого помолу⁵. 4

Споживання червоного м'яса та обробленого м'яса є фактором ризику КРР. Споживання червоного м'яса повинно бути обмежене до менше 500 г (18 унцій) на тиждень. Необхідно уникати споживання обробленого м'яса². 4

D Населенню в цілому слід рекомендувати:

- споживати принаймні п'ять порцій (400 г або 14 унцій) не крохмалистих овочів та фруктів щодня і хліба грубого помолу з кожним прийомом їжі
- споживати червоне м'ясо менше 500 г (18 унцій) на тиждень і уникати споживання обробленого м'яса.

3.2. АЛКОГОЛЬ

Споживання алкоголю є переконливим фактором ризику розвитку КРР у чоловіків і ймовірним фактором ризику у жінок². Споживання алкоголю повинно бути обмежене не більше двох порцій алкоголю на день (30 г етанолу або чотири одиниці) для чоловіків і одна порція на день (15 г етанолу, дві одиниці) для жінок. 4

D Населення повинно знати, що якщо споживати алкогольні напої, то вони повинні бути обмежені не більше двох порцій (чотири одиниці) в день для чоловіків і одна порція (дві одиниці) на день для жінок.

3.3. КУРІННЯ

Ранні дослідження куріння і КРР не показали зв'язку. У більш пізніх роботах у курців, які довго курять, було встановлено підвищення ризику, з відносним ризиком зазвичай в діапазоні від 1,5 до 3,0⁶. Тимчасова структура дослідження узгоджується з індукційним періодом від 30 до 40 років, і поява зв'язку у чоловіків порівняно з жінками, відповідно до картини куріння, відбувається раніше у чоловіків у багатьох країнах. Було підраховано, що один з п'яти випадків КРР у США може асоціюватися з курінням, а зменшення куріння серед населення може мати вплив на зменшення випадків раку товстої кишки, а також на інші несприятливі результати куріння⁶. 2++

B Населення Шотландії слід заохочувати не курити, зазначаючи зниження ризику КРР, як одну з причин.

3.4. ФІЗИЧНА АКТИВНІСТЬ

Фізична активність є одним з факторів, який переконливо пов'язаний зі зменшенням ризику розвитку КРР². Настанови Великобританії з фізичної активності рекомендують, щоб дорослі присвячували як мінімум 150 хвилин (2 ½ години) помірних вправ на тиждень або по 10 хвилин і більше, або протягом 30 хвилин принаймні п'ять днів на тиждень⁷. Сидячий спосіб життя повинен бути зведений до мінімуму^{2,5,7}. 4

D Фізична активність як мінімум помірної інтенсивності (еквівалент швидкій ходьбі) протягом принаймні 30 хвилин п'ять днів на тиждень рекомендується для всього населення (при відсутності протипоказань за станом здоров'я).

3.5. ГОРМОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ

Припускається захисний вплив замісної гормональної терапії (ЗГТ) і пероральних контрацептивів (ПОК). Більшість доказів, особливо з добре спланованих досліджень, показують зворотний зв'язок між постменопаузальною замісною терапією естрогенами і КРР^{8,9}. В усіх чотирьох

мета-аналізах було відзначено значну неоднорідність у величині ефекту між дослідженнями¹⁰⁻¹³. Одне РКВ показало зниження ризику розвитку КРР і переломів стегна, але це зниження ризику було переважене підвищеним ризиком розвитку коронарної хвороби серця, інсульту, тромбоемболії легеневої артерії та інвазивного раку молочної залози⁹. Відносний ризик виявився нижчим для нинішніх користувачів, ніж тих, хто застосовував у минулому. Захисний ефект знижується через кілька років після припинення застосування гормонів¹¹, і як видається, не пов'язується з раком прямої кишки¹³. Існує менше даних з використання ПОК, недавнє, а не довготривале застосування пов'язується з деяким зниженням ризику¹⁴. Незважаючи на послідовні дані, є побоювання, що невизначені фактори або “ефект здорового користувача” можуть вплинути на спостережуваний ефект, і немає інформації про вплив типу гормонів, дози і тривалості застосування.

1+
2++

В Застосування ЗГТ для профілактики розвитку КРР не рекомендується.

3.6. ХІМІОПРОФІЛАКТИКА З ЗАСТОСУВАННЯМ НПЗЗ

Сукупність доказів (охоплює понад 18 000 випадків) з захисного ефекту аспірину проти КРР, а також узгодженість щодо ефекту в дослідженнях різного дизайну, локалізації, популяції і мотивації гіпотези означає, що можливість сама по собі не може пояснити зворотний зв'язок між застосуванням аспірину і КРР¹⁵. Відхилення у виявленні, відхилення через показання до застосування аспірину та інші фактори, які спотворюють результати, проблеми у вимірюваннях застосування аспірину і відхилення у публікаціях окремо не забезпечують розумне пояснення результатів, незважаючи на можливість кумулятивного ефекту цих питань, і не можуть бути повністю виключені. Докази, пов'язані з застосуванням інших типів нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) значно менше доведені¹⁵.

2++

Перед застосуванням аспірину для профілактики раку прямої кишки у зв'язку з токсичністю може бути рекомендований детальний розгляд загальної користі профілактики КРР та інших захворювань.

3.7. СКРИНІНГ

Скринінг – це термін, який використовується для опису досліджень безсимптомних осіб з метою виявлення захворювання на ранній стадії, коли він більше піддається лікуванню. Скринінг на КРР може бути використаний для населення (обмеження тільки за віком) або в групах високого ризику. У цьому розділі розглядається популяційний скринінг та скринінг у двох групах високого ризику: тих, хто мав аденоми і тих, у кого виявлені запальні захворювання кишечника. Пацієнти, у яких був рак товстої кишки, розглядаються в розділі 11, а пацієнти з сімейним раком в анамнезі обговорюються в розділі 5.

3.7.1. ПОПУЛЯЦІЙНИЙ СКРИНІНГ

Популяційні дослідження з використанням тесту гуаякової проби на приховану кров (FOBТ) послідовно продемонстрували значне зниження смертності від КРР і узагальнені в мета-аналізі, який свідчить про зниження на 16 % в цілому і на 25 % з поправкою на скринінг¹⁶. Більшість випробувань повідомляють, що прогностична цінність позитивного результату тесту була низькою¹⁶, що може бути викликане стресом або тривогою тих, хто отримує хибно-позитивні результати. | 1⁺⁺

Проте, гуаяковий тест не є специфічним для крові, яка створює проблеми з чутливістю і специфічністю¹⁷. Одне РКВ порівнювало гуаякову пробу на приховану кров (FOBТ) з імунохімічним тестом калу (FIT) при аналітичній чутливості, яка дала рівень позитивності приблизно вдвічі вищий, ніж гуаяковий тест¹⁷. Це дослідження продемонструвало, що рівень виявлення занедбаної аденоми і раку був значно вищим для FIT в порівнянні з гуаяковим тестом FOBТ, але FIT потребував більш, ніж в два рази колоноскопій¹⁷. | 1⁺

Багатоцентрові РКВ гнучкої сигмоскопії серед населення у віці від 55 до 64 років, які висловили зацікавленість в цьому виді обстеження, показали значне зниження як захворюваності, так і смертності від колоректального раку, які підтримувалися до 12 років, хоча на частоту правостороннього раку впливу не спостерігалось¹⁸. Завдяки відбору населення, це було дослідження ефективності та продуктивності гнучкої сигмоскопії, оскільки інструмент скринінгу населення повинен залежати від розуміння невідібраним населенням. | 1⁺⁺

Незважаючи на те, що FIT і гнучка сигмоскопія можуть мати переваги в порівнянні з гуаяковою пробою FOBТ, поки не ясно, як ці тести будуть виконуватися у шотландського населення.

Не виявлено доказів, які б віддавали перевагу колоноскопії або комп'ютерно томографічній колонографії в якості основного методу скринінгу.

EUROPEAN GUIDELINES FOR QUALITY ASSURANCE IN COLORECTAL CANCER SCREENING AND DIAGNOSIS, EUROPEAN UNION, 2010

КТ колонографія (КТК)

КТК є потенційною технологією для скринінгу КРР. За допомогою дво- і тривимірних зображень КТК можна діагностувати наявність уражень товстого кишечника. Дослідження, що вивчають вплив КТК скринінгу на захворюваність і смертність від КРР дотепер не проводилися. Сім систематичних оглядів були опубліковані в період з 2003 до 2008, де порівнювалися характеристики КТК із колоноскопією (Sosna et al., 2003; Halligan et al., 2005; Mulhall, Veerappan і Jackson 2005; Purkayastha et al., 2007; Rosman і Korsten 2007; Walleiser et al., 2007; Whitlock et al., 2008). Усі мета-аналізи і первинні дослідження (Reuterskiold et al., 2006; Arnesen et

al., 2007; Chaparro Sanchez et al., 2007) повідомляють, що чутливість була низькою для невеликих поліпів і зростала з розміром поліпа. Частота побічних ефектів була дуже низькою у всіх дослідженнях, які оцінювали ці результати. Три дослідження повідомили, що більш бажаним на думку пацієнта було проведення КТК, ніж колоноскопії (Jensch et al., 2008; Roberts-Thomson et al., 2008). Жодне із знайдених досліджень не розглядало можливість шкоди, пов'язаної з радіацією. Усі дослідження зробили висновок, що КТК не готова для широкого використання в клінічній практиці.

До того, як КТК буде рекомендована для скринінгової діагностики, повинна бути продемонстрована більш висока чутливість, а також задані оптимальні технологічні характеристики. Ці питання також стосуються величини утворів, що діагностуються, вартість процедури відносно ефективності і опромінення.

SIGN 126: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF COLORECTAL CANCER

Важливо визнати, що жоден з методів скринінгу на має 100% чутливості, і що гуаякова проба FOBT асоціюється зі значним інтервалом раку¹⁹.

A Скринінг населення на КРР з використанням гуаякової проби FOBT слід продовжувати серед шотландського населення до тих пір, поки стануть наявними подальші докази з інших методів.

Негативний результат гуаякової проби FOBT не є гарантією того, що немає КРР і не повинен впливати на необхідність дослідження симптомів.

EARLY COLON CANCER: ESMO CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND FOLLOW-UP (2013)

Ризик розвитку раку товстої кишки залежить від факторів, які можуть бути класифіковані залежно від способу життя або поведінкові фактори (такі як куріння, надмірне споживання червоного м'яса, ожиріння, фізична активність), а також генетично обумовлені фактори. Відповідно до міжнародних клінічних рекомендацій [6, 7], скринінгові тести поділяються залежно від індивідуального ризику розвитку захворювання. Вік вважається основним фактором ризику спорадичного раку товстої кишки: майже 70 % пацієнтів з раком товстої кишки старше 65 років; це захворювання зустрічається рідко до 40 років навіть, незважаючи на те, що дані з Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) і західних реєстрів показали зростання захворюваності в групі 40-44 років і зниження в більш старшій групі пацієнтів [8].

Особи з:

(I) аденомою в анамнезі, раком товстої кишки, запальними захворюваннями кишечника (хвороба Крона і виразковий коліт),

(II) наявністю в родинному анамнезі КРР або поліпів,

(III) спадковими синдромами (5-10 % всіх випадків раку товстої кишки), такими як сімейний аденоматозний поліпоз і його варіанти (1 %), Лінч-пов'язані синдроми

[спадковий неполіпозний рак товстої кишки (3-5 %)], синдром Туркота, синдром Пейтца - Егерса, MUTYH-асоційований поліпоз,

вважаються групою високого ризику виникнення раку товстої кишки і повинні бути активно обстежені та отримати генетичне консультування [7, 9].

Принципи скринінгу

Метою скринінгу є виявлення передракових станів у здорового населення, а також ранніх стадій злоякісних новоутворень, які можуть бути радикально проліковані.

Для населення із середнім ризиком європейські клінічні рекомендації для забезпечення якості скринінгу на КРР та діагностики [10] передбачають *«керівні принципи і науково обґрунтовані рекомендації щодо забезпечення якості, які повинні бути дотримані при реалізації КРР скринінгу з використанням різних методів, прийнятих в публічно затверджених програмах держав-членів ЄС»*.

Рекомендації

На сьогодні рекомендується лише аналіз калу на приховану кров для чоловіків і жінок у віці 50-74 (або 70) років. У популяціях з середнім ступенем ризику гуаяк-тест (FOBT) знижує смертність від КРР на ~ 15 % [I] в різних вікових групах [I, V]. Переваги щорічного скринінгу кращі, ніж скринінгу два рази на рік, інтервал між тестами не повинен перевищувати 2 роки [II, B].

Імунохімічне дослідження калу (FIT), ймовірно, перевершує гуаяк-тест щодо рівня виявлення і позитивної прогностичної цінності для аденом і раку [III]; інтервал між тестами не повинен перевищувати 3-х років [V].

Гнучка сигмоїдоскопія (ГС) знижує захворюваність та смертність від КРР при наявності програми організованого скринінгу [II]; оптимальний інтервал повинен бути не < 10 років і навіть може бути продовжений до 20 років [IV, C]. Переважний діапазон віку, ймовірно, буде між 55 і 64 роками [III, C]. Старше 74 років ГС-скринінг має бути припинено, враховуючи зростаючу кількість супутніх захворювань у цій групі населення [V, D].

Колоноскопія: обмежені дані щодо ефективності у зниженні захворюваності та смертності від КРР [III]. Примітка: колоноскопія в якості скринінгу може бути не ефективною у правих відділах товстої кишки порівняно з іншими сегментами товстої кишки [IV]. Віковий діапазон 50-74 років [V, D] з оптимальним віком для колоноскопії 55 років [IV, C]. Оптимальний інтервал повинна бути не < 10 років і навіть може бути продовжений до 20 років [III, C].

Поєднання КПК і сигмоїдоскопії: нема даних щодо переваг від додавання одноразової сигмоїдоскопії до КПК скринінгу [II].

Нові технології скринінгу все ще досліджуються: комп'ютерна томографія (КТ), колонографія, дослідження ДНК калу, ендоскопія, тому не слід використовувати для скринінгу серед населення середнього ризику [V, D].

Коментар робочої групи:

Комісіїю Європейського Союзу з метою проведення скринінгу на колоректальний рак рекомендовано проводити тест на виявлення крові у калі серед чоловіків та жінок у віці від 50 до 74 років.

SIGN 126: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF COLORECTAL CANCER**3.7.2. СКРИНІНГ І СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ПАЦІЄНТАМИ З ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ КИШЕЧНИКА**

Прийнято вважати, що пацієнти з неспецифічним виразковим колітом мають більш високий ризик розвитку КРР, ніж населення в цілому. Загальна частота КРР у будь-якого пацієнта з виразковим колітом становить 3,7 %, при цьому кумулятивна ймовірність складає 2 % до 10 років, 8 % до 20 років і 18 % до 30 років²⁰. Ризик КРР при хворобі Крона збільшується до такого ж рівня, що і ризик при виразковому коліті²¹. Будь-якого значного ризику раку, пов'язаного з проктитом, не виявлено²¹.

1⁺⁺

Обстеження пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника виявляє рак на ранній стадії, але в даний час немає прямих доказів того, що скринінг зменшує смертність від КРР²¹.

1⁺⁺

Ризик КРР у пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника збільшується з тривалістю і ступенем захворювання, інші фактори ризику включають тяжкість запалення, наявність первинного склерозуючого холангіту (ПСХ), сімейного КРР в анамнезі (особливо у родича першого ступеня < 50 років), і, можливо, молодий вік, коли був поставлений діагноз коліту^{21,22}.

1⁺⁺

4

Скринінгову колоноскопію слід проводити у всіх хворих з неспецифічним виразковим колітом або хворобою Крона після 10 років хвороби, в ідеалі, ця процедура повинна виконуватися у стані ремісії хвороби²².

4

Показники виявлення дисплазії вищі при прицільній, а не випадковій біопсії²². Мета-аналіз показав, що хромоендоскопія з використанням спрея барвника краща, ніж стандартна ендоскопія з білим світлом у виявленні дисплазії, з вищими на 44 % показниками²³. Метиленовий синій барвник може, проте, викликати ураження ДНК, хоча наслідки цих змін у пацієнтів з неспецифічним виразковим колітом не відомі²³. Індигокарміновий барвник може бути безпечнішим, оскільки він не викликає подібних уражень ДНК, але він дорожчий²³. Якщо хромоендоскопія не проводиться, то необхідно взяти від двох до чотирьох біопсій з кожних 10 см товстої кишки на додаток до біопсії підозрілих ділянок^{21,22}. Вузькополосні зображення не дають ніяких переваг в порівнянні зі стандартною ендоскопією з білим світлом при виявленні дисплазії; роль ендоскопії з великим збільшенням наразі належним чином не вивчена²².

4

1⁺⁺

Важко визначити оптимальний інтервал спостереження, але рекомендується наступний підхід, заснований на стратифікації ризиків:

4

Оптимальні інтервали спостереження пацієнтів із запальним захворюванням кишечника²²

Ризик	Опис	Нагляд
Низький	Значний коліт без активного ендоскопічного або гістологічного запалення або лівобічний коліт або коліт Крона з ураженням < 50% товстого кишечника	Повторіть колоноскопію через 5 років
Помірний	Значний коліт з помірним активним запаленням при ендоскопічному або гістологічному дослідженні, або поліпи після запалення, або сімейний анамнез колоректального раку у родича першого ступеня віком < 50 років	Повторіть колоноскопію через 3 роки
Високий	Значний коліт з помірним/важким активним запаленням при ендоскопічному або гістологічному обстеженні, або звуження за попередні п'ять років, або поява дисплазії за попередні п'ять років, коли операція була відхилена, або ПСХ/пересадка з приводу ПСХ або сімейний анамнез КРР у родича першого ступеня у віці < 50 років.	Повторіть колоноскопію через 1 рік

Після колектомії щорічне обстеження культі/сумки прямої кишки гнучкою сигмоскопією повинно виконуватися при наявності в анамнезі дисплазії або раку товстої кишки або ПСХ або сумка слизової оболонки демонструють стійку атрофію і важке запалення. Якщо ці фактори ризику відсутні, гнучка сигмоскопія може виконуватися з п'ятирічними інтервалами²².

4

Тотальна колектомія показана в наступних ситуаціях^{21,22}:

- Виявлення дисплазії високого ступеня або раку; приблизно 40% пацієнтів з дисплазією високого ступеня мають КРР або рак у них розвивається протягом короткого проміжку часу.

1⁺⁺

4

- Наявність ураження/маси, пов'язаної з дисплазією, якщо навколишня слизова оболонка вільна від дисплазії. Якщо диспластичний поліп в зоні запалення може бути повністю видалений ендоскопічно, немає необхідності рекомендувати колектомію.

- Дисплазія низького ступеня підтверджена двома патологами спеціалістами в області шлунково-кишкового тракту. У 20% до 50% пацієнтів з низьким ступенем дисплазії будуть розвиватися більш складні ураження. Якщо пацієнт відмовляється від колектомії, необхідно проводити щорічне колоноскопічне спостереження.

D Усі пацієнти з неспецифічним виразковим колітом або хворобою Крона тривалістю 10 років повинні пройти скринінгову колоноскопію.

D Хромоендоскопія з розпиленням барвника по всій товстій кишці і прицільною біопсією з аномальних ділянок рекомендується для виявлення дисплазії. Якщо хромоендоскопія не використовується, 2-4 біопсії повинні бути взяті з кожних 10 см товстої кишки, на додаток до біопсії підозрілих ділянок.

D Контрольна колоноскопія повинна виконуватися щороку, кожні 3 роки або кожні 5 років, в залежності від ступеня ризику.

D Колектомія або колпроктектомія повинна виконуватися з приводу дисплазії високого ступеня, раку, будь-якого ураження/маси, пов'язаних з дисплазією, яка не може бути повністю видалена ендоскопічно, і дисплазії низького ступеня, підтвердженої двома спеціалістами з патології ШКТ.

3.7.3. СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ПАЦІЄНТАМИ ПІСЛЯ ВИДАЛЕННЯ АДЕНОМАТОЗНИХ ПОЛІПІВ

Більшість випадків КРР виникає з аденоматозних поліпів, тому виходить, що ці ураження необхідно видаляти²⁴. Існують докази того, що така тактика знижує ризик розвитку КРР^{25,26}. | 1+
4

Як тільки встановлено, що у людини є одна або кілька аденом, рекомендується подальша колоноскопія для пошуку і видалення поліпів. Ризик рецидиву аденом збільшується з кількістю (≥ 3), і розміром аденоматозних поліпів (> 1 см) на першій колоноскопії або, якщо аденома має ворсинчастий компонент або дисплазію високого ступеня²⁷. Інтервали спостереження повинні визначатися у відповідності до стратифікації ризику²². | 2+
4

Пацієнти з однією або двома аденомами < 1 см в діаметрі без дисплазії високого ступеня або ворсинок особливо з низьким ризиком не потребують регулярного колоноскопичного спостереження. Проте, інші фактори можуть вплинути на рішення (наприклад, сімейний рак, якість та повнота колоноскопії), і якщо подальше спостереження показане, контрольна колоноскопія повинна бути виконані через п'ять років. При відсутності аденоми подальше спостереження не потрібне²². | 4

Наявність трьох або чотирьох невеликих аденом (< 1 см), або аденоми > 1 см в діаметрі дає середній ризик, тому колоноскопичне спостереження слід проводити на третьому році²². Аденоми з ворсинчастим компонентом або дисплазією високого ступеня також підпадають під цю категорію за умови, що вони були повністю видалені (не по частинах)²⁸. | 4

Пацієнти з ≥ 5 невеликих аденом або ≥ 3 аденом, принаймні з однією ≥ 1 см в діаметрі відносяться до групи високого ризику і повинні пройти колоноскопію на першому році²². | 4

Спостережувана колоноскопія не повинна рутинно проводитися у пацієнтів віком понад 75 років, оскільки очікуваний час прогресування аденоми в рак аналогічний очікуваній тривалості життя в цьому віці²². | 4

Виконання високоякісної колоноскопії є життєво важливим. Точне виявлення аденоми залежить від повільного і ретельного обстеження слизової оболонки товстої кишки, у тому числі за складками. Неповне видалення поліпів пов'язується з підвищеним ризиком розвитку раку через певний період часу. Місце великого поліпа з широкою основою, особливо якщо видалявся по частинам, повинно бути татуйоване тушшю і переглянуте через три місяці²².

4

Мета-аналіз чотирьох РКВ показав, що хромоендоскопія з використанням розпилення барвника індигокарміну по всій поверхні кишки може поліпшити виявлення невеликих або плоских уражень (як аденоматозних, так і гіперпластичних). Методологія не узгоджується між дослідженнями, проте, вартість барвника і збільшення часу процедури може обмежити корисність такого підходу в клінічній практиці²⁹.

1⁺⁺

D **Пацієнтам, які зазнали колоноскопичної поліпектомії з приводу аденоми, необхідно запропонувати контрольну колоноскопію на основі стратифікації ризиків.**

D **Пацієнти з однією або двома аденомами < 1 см в діаметрі без дисплазії високого ступеня з низьким ризиком потребують колоноскопичного контролю через п'ять років, якщо інші фактори вказують на необхідність подальшого спостереження. Якщо поліпи не виявлені, подальше спостереження не потрібно.**

D **Наявність або 3-4 невеликих аденом (< 1 см), або аденоми > 1 см в діаметрі дає проміжний ризик і контрольна колоноскопія повинна проводитися через три роки. Якщо контрольна колоноскопія нормальна два рази поспіль, її може припинити.**

D **Пацієнти з ≥ 5 невеликими аденомами або з ≥ 3 аденомами, з принаймні одним поліпом ≥ 1 см в діаметрі, відносяться до групи високого ризику і повинні проходити колоноскопію один раз на рік.**

Точне виявлення аденоми залежить від виконання високоякісної колоноскопії.

3.7.4. ПСИХОЛОГІЧНІ НАСЛІДКИ СКРИНІНГУ

Психологічні наслідки скринінгу не були систематично оцінені. Одне РКВ в Норвегії, в якому були обстежені здорові люди, не було виявлено ніяких короткострокових несприятливих психологічних впливів³⁰. Інше РКВ у Великобританії розглядало вплив інформації про скринінг на рак у тих, хто збирався пройти обстеження, і не виявило жодних несприятливих впливів³¹.

1⁺

Довгострокові наслідки скринінгу, такі як заспокоєння у випадках хибно негативних тестів або підвищена стурбованість людини, не вивчалися.

4. ВПЛИВ КРР НА ПАЦІЄНТІВ І ЇХ СІМ'Ї

Колоректальний рак має істотний психологічний вплив на людину, тому важливо розробити стратегію для вирішення цієї проблеми³². У цьому розділі розглядаються наступні питання: втручання для пом'якшення наслідків діагнозу КРР; інформація, необхідна пацієнтам та їх сім'ям, щоб впоратися і зрозуміти КРР, методи та джерела комунікації; залучення пацієнта в процес прийняття рішень та роль медсестер у мультидисциплінарній команді.

4.1. ВТРУЧАННЯ ЩОДО ПОМ'ЯКШЕННЯ НАСЛІДКІВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ

Психологічне страждання є загальним у хворих з усіма формами раку і зазвичай залишається невиявленим³³. Діагноз складний, оскільки симптоми депресії, тривога, наслідки лікування, а також рак сам по собі перетинаються. Крім того, диференціювати депресію від глибокої печалі і від деморалізації непросто. Основні особливості депресії включають в себе: постійні негативні думки про себе і майбутнє, нездатність отримувати задоволення від повсякденної діяльності, а також бажання завдати собі шкоди. Біологічні ознаки, такі як безсоння, в основному, бувають у зв'язку з самим раком і його лікуванням. Психіатри можуть надати рекомендації з діагностики та використання препаратів у пацієнтів з психологічними наслідками фізичної хвороби.

3

Існує низка доказів, що надання емоційної та практичної підтримки може надати позитивний вплив на благополуччя пацієнтів, хоча види допомоги, які пропонуються, дуже різні³⁴. Оскільки існує багато національних та місцевих служб підтримки (наприклад, Macmillan центр, медсестра клінічний спеціаліст, психіатр, центри, куди можна звернутися без попереднього запису, денні центри, додаткові послуги терапії і т.д.), важливо, щоб пропонувалися тільки ті послуги, які стосуються пацієнта.

3

Родичі хворих на рак можуть бути сильно, якщо навіть не сильніше стурбованими, ніж самі хворі, і психологічні захворювання можуть бути виявлені у 50 % родичів³⁵⁻³⁸.

3

D Інформація про місцеві служби підтримки повинна бути доступна як для пацієнтів, так і для їх родичів.

Повинні бути організовані чіткі заходи з контролю, оскільки очікування та невизначеність додають до страждань. Причини цих заходів необхідно пояснити пацієнтові.

Систематичні огляди обсерваційних досліджень показують, що після потенційно радикальної операції пацієнти продовжують відчувати проблеми у

всіх областях якості життя³⁹⁻⁴¹. Існує також свідчення того, що, незважаючи на більшу поширеність післяопераційних симптомів після застосування методик, які призводять до формування постійної стоми, сфінктерозберігаючі операції не обов'язково призводять до життя хорошої якості^{39,41}. Немає переконливих доказів, що ад'ювантна хіміотерапія збільшує страждання пацієнтів, проте, пацієнти вважають очікування на огляд онколога особливо тяжким⁴².

3

В Клініцисти повинні знати про можливі фізичні, психологічні, соціальні та сексуальні проблеми після будь-якої операції з приводу колоректального раку, в тому числі сфінктерозберігаючих операцій.

4.2. ІНФОРМАЦІЯ, НЕОБХІДНА ДЛЯ ТОГО, ЩОБ ВПОРАТИСЯ І ЗРОЗУМІТИ КОЛОРЕКТАЛЬНИЙ РАК

Багато пацієнтів з раком і їх родичі відчують погану поінформованість і більшість пацієнтів хочуть мати якомога більше інформації про свою хворобу³⁷. Деякі пацієнти не бажають мати широку інформацію, і причини цього можуть бути складними⁴³. У пацієнтів з КРР найбільша потреба в інформації виявляється на момент постановки діагнозу, після виписування після операції, поки очікують на призначення візиту до онколога, щоб обговорити хіміотерапію і по завершенню хіміотерапії⁴². Контрольний перелік з надання інформації доступний в розділі 13.1

3

Медичні працівники повинні розуміти, що інформація допомагає пацієнтові зрозуміти, як їхня хвороба може вплинути на них і передбачати проблеми і планувати своє життя.

Пацієнтам необхідно запропонувати обсяг інформації, відповідний їх побажанням доступним, чутливим, зрозумілим і точним способом.

Коментар робочої групи: В Україні посади медичної сестри, що спеціалізується на колоректальному раку, не існує.

4.3. МЕТОДИ І ДЖЕРЕЛА КОМУНІКАЦІЇ

Скарги хворих на рак про погану комунікацію з працівниками охорони здоров'я та відсутність безперервності медичної допомоги є загальними. Існує доказ того, що навчальні програми для медичних сестер можуть поліпшити навички вислуховування пацієнтів і комунікації⁴⁴. Незважаючи на те, що включені в огляд дослідження були невеликими і різними, один систематичний огляд показав, що запис на консультацію до спеціаліста може збільшити як кількість згаданої інформації, так і задоволеність наданою інформацією⁴⁵. Одне РКВ показало, що пацієнти віддавали перевагу

1+

інформації, заснованій на їхній власній медичній документації, а не на загальній інформації про тип їхнього раку⁴⁶.

В Навички вислуховування і пояснення можуть бути поліпшені високоякісними навчальними курсами, і всі медичні працівники, залучені в лікування раку, повинні проходити таку підготовку.

В Медичні працівники, залучені в лікування раку, повинні розглядати питання про надання письмового резюме або записів на консультації людям, які віддають їм перевагу.

4.4. ЗАЛУЧЕННЯ ПАЦІЄНТА ДО ПРОЦЕСУ ПРИЙНЯТТЯ РІШЕНЬ

Існує все більше доказів, що хворі на рак хочуть більш активно брати участь у прийнятті рішень, що стосуються їхнього лікування, ніж думають лікарі⁴⁷. Один систематичний огляд великої кількості РКВ дійшов висновку, що заходи, спрямовані на спрощення прийняття рішень, недостатньо досліджені, і що необхідно більше кращих РКВ⁴⁸. В одному описовому дослідженні було встановлено, що пацієнти з КРР віддають перевагу більш пасивній ролі у прийнятті рішень, ніж пацієнти з раком молочної залози, і це може бути пов'язано з віком та статтю⁴⁹.

1+

D Медичні працівники повинні поважати бажання пацієнтів брати участь при складанні планів їх лікування.

D Пацієнтам потрібно дати чітку інформацію про потенційні ризики та переваги лікування з тим, щоб вони могли зробити свій вибір.

Перш ніж попросити пацієнта зробити складний вибір лікування, слід розглянути важкі фізичні симптоми.

4.5. РОЛЬ МЕДСЕСТЕР-СПЕЦІАЛІСТІВ В МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНІЙ КОМАНДІ

Пацієнти з раком часто мають складні потреби, які не можуть бути вирішені однією спеціальністю або дисципліною. Це призвело до створення мультидисциплінарних команд в керованій клінічній мережі, щоб забезпечити послідовний і справедливий підхід до планування та управління медичної допомоги. В даний час визнано, що клінічна медсестра-спеціаліст (КМС), повинна бути невід'ємною частиною цієї мережі^{50,51}. Ключовим компонентом ролі КМС є координація медичної допомоги між закладами на додаток до надання підтримки, консультації та інформації пацієнтам та особам, які за ними доглядають під час їх хвороби.

- Всі пацієнти з вперше діагностованим або з підозрою на КРР повинні мати доступ до КМС під час діагностики, щоб мати підтримку, поради й інформацію.
- Всі пацієнти, яким може знадобитися формування стоми (постійної або тимчасової), повинні направлятися і оцінюватися КМС до надходження в лікарню.

5. СПАДКОВІ СИНДРОМИ

FAMILIAL RISK-COLORECTAL CANCER: ESMO CLINICAL PRACTICE GUIDELINES (2013)

5.1. СИНДРОМ ЛІНЧА

Поширеність і пенетрантність генів, що відповідають за помилки репарації

Синдром Лінча є найбільш поширеним спадковим синдромом колоректального раку (КРР) і на його частку припадає близько 1 % - 3 % від усіх випадків КРР [1]. Синдром передається за аутосомно-домінантним типом, це пов'язано з мутацією генів, що відповідають за помилки репарації генів ДНК (mismatch repair – MMR): MLH1, MSH2, MSH6 і PMS2. Дефекти MMR супроводжуються нестійкістю мікросателітів ДНК пухлинних клітин, що називається мікросателітною нестабільністю (МСН). Генні мутації MMR призводять до втрати експресії відповідного білка і можуть бути виявлені за допомогою методів імуногістохімії (ІГХ) [3, 4].

Загалом, носії мутації мають підвищений ризик розвитку КРР (30 % - 70 %) та рак ендометрія (30 % - 60 %) [1]. Особи з синдромом Лінча також мають підвищений ризик розвитку раку сечовивідних шляхів (8 %), тонкої кишки, яєчників (4 % - 12 %), шлунку, підшлункової залози (4 %), жовчних шляхів, шкіри і головного мозку [5]. Було визначено генотип-фенотипові кореляції, в результаті яких носії MLH1 мутації піддаються більш високому ризику розвитку у молодому віці КРР, MSH2 – більш високому ризику позакишкового раку, MSH6 – підвищеному ризику раку ендометрію, а носії PMS2 демонструють абсолютно нижчий ризик КРР і раку ендометрія (15 % - 20 %) в порівнянні з носіями інших мутацій [6] (рис. 1).

Термін синдром Турко відноситься до пацієнтів з мутацією гена MMR і пухлинами головного мозку, а термін синдром Мюїр-Торе у хворих з пухлинами шкірних залоз (кератоакантома, аденоми сальних залоз або аденокарцинома).

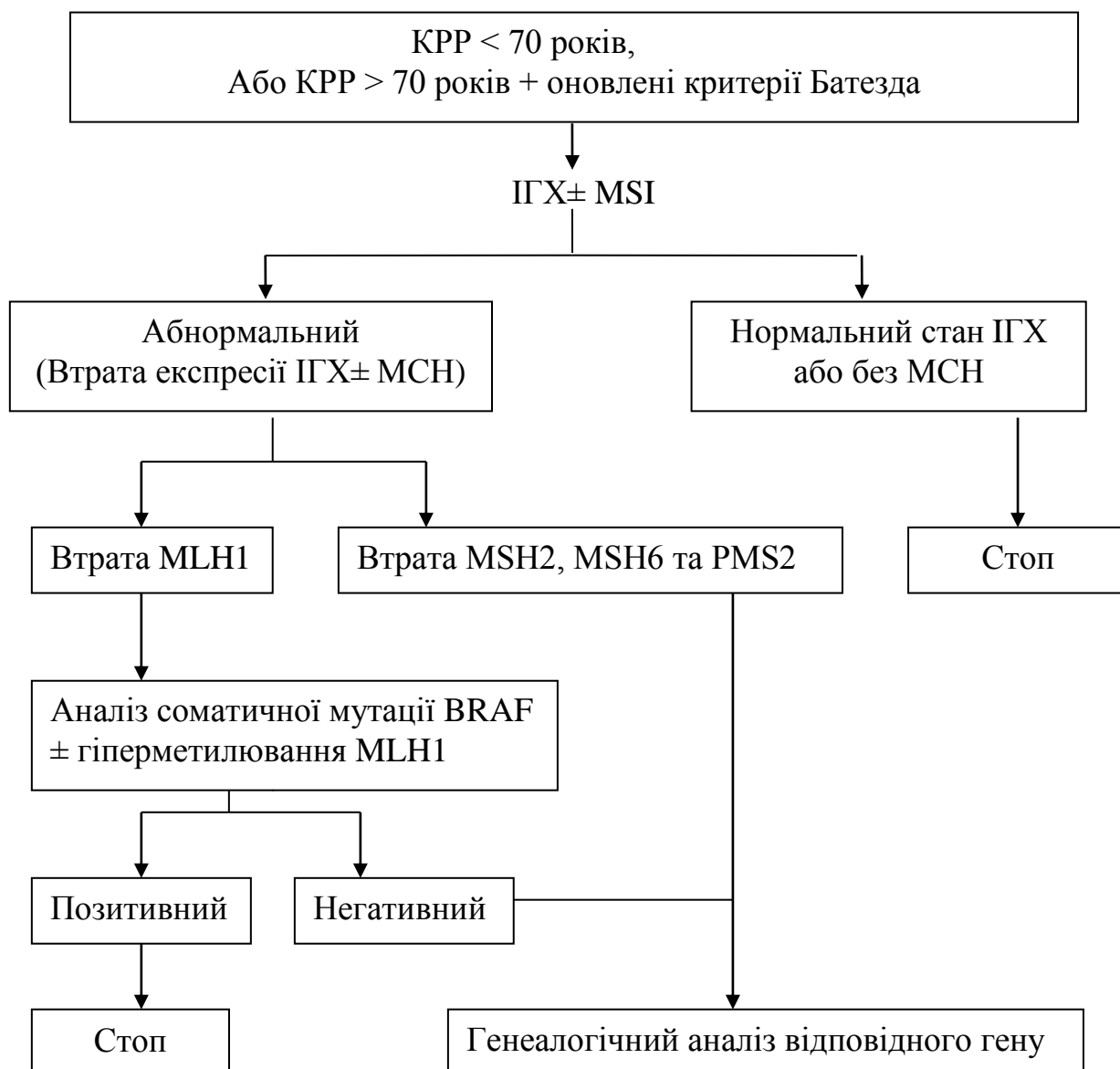


Рис.1 Алгоритм молекулярної діагностики синдрому Лінча

Направлення на молекулярний скринінг і тестування на помилки репарації генів

В даний час використовуються діагностичні критерії щодо оцінки ризику розвитку синдрому Лінча, а саме Амстердамські критерії та положення оновлених рекомендацій Батезда (табл. 2) [2 - 4, 7, 8]. Згідно даних деяких досліджень виявлено, що Амстердамські критерії досить чутливі і специфічні щодо виявлення осіб з синдромом Лінча, проте, інші дослідження показали, що рекомендації Батезда можуть пропустити від 6 % до 25 % носіїв мутацій [3]. У більш ніж 90 % випадків KPP при синдромі Лінча спостерігається MSH та/або втрата відповідного білка за IGH, у такому випадку молекулярний скринінг може стати гарною стратегією для визначення кандидатів на генеалогічний аналіз. Останнім часом, в результаті аналізу

даних з чотирьох великих популяційних когортних досліджень, що вивчали КРР у пробандів, виявлено більшу чутливість універсального КРР скринінгу з визначенням MMR порівняно з рекомендаціями Батезда (100 % порівняно з 87,8 %) [9]. З іншого боку, стратегія вибору пацієнтів молодше 70 років разом з тими, хто старше 70 років, відповідно до рекомендацій Батезда, пропустили тільки 4,9 % випадків синдрому Лінча, в результаті чого було проведено на 34,8 % менше досліджень MMR і на 28,6 % менше генеалогічних аналізів, ніж при загальному скринінгу. Ця стратегія повинна бути розглянута для клінічних цілей, оскільки діагностична цінність була подібна до загального скринінгу (2,1 % проти 2,2 %) [III, V].

Таблиця 2

Переглянуті рекомендації Батезда для діагностики пухлин товстої кишки з мікросателітною нестабільністю (МСН)

Особи з пухлинами, що мають бути продіагновані на МСН при наступних ситуаціях:

1. КРР діагностується у пацієнтів молодше 50 років.
2. Наявність синхронного, метахронного колоректального раку або пухлино-асоційованого^a синдрому Лінча, незалежно від віку.
3. КРР з фенотипом МСН визначеним гістологічно^b та діагнованим у пацієнтів у віці до 60 років^c.
4. Пацієнт з КРР та родичами першої лінії, які мають синдром Лінча, асоційований з пухлиною, що діагнована після 50 років.
5. Пацієнти з КРР, які мають два або більше родичі першої або другої лінії, які мають синдром Лінча, асоційований з пухлиною, незалежно від віку.

а) Пухлини, асоційовані із синдромом Лінча: колоректальний рак, рак ендометрія, рак шлунку, рак яєчників, рак підшлункової залози, рак сечівника, рак нирки, пухлини біліарного тракту, пухлини головного мозку, аденоми сальних залоз, кератоакантоми, рак тонкої кишки.

б) Наявність лімфоцитарної інфільтрації пухлини, лимфоцитарної реакції, муцинозної/кільцеподібної диференціації або медулярної моделі зростання.

в) Не було досягнуто консенсусу серед учасників семінару з питання про доцільність включення вікових критеріїв віку у 3 рекомендаціях; учасники голосували за дотримання у рекомендаціях критерію < 60 років.

Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. J Natl Cancer Inst. 2004 Feb 18; 96(4): 261–268. За дозволу Oxford University Press.

Що стосується MMR тестування пухлини, аналіз МСН еквівалентний ІГХ для виявлення випадків захворювання. Перевага ІГХ в тому, що він дає змогу зробити прямий генеалогічний аналіз мутацій, оскільки втрата експресії білка наводить на думку про те, що лежить в основі генетичного дефекту. Якщо визначені пухлини з дефектом MMR, пропонується проведення генеалогічного аналізу. Проте, в ~ 10 % - 15 % випадків має місце спорадичний КРР, МСН і втрата експресії MLH1 відбувається через гіперметилування промотора гена MLH1 [10].

Подібні спорадичні випадки також часто пов'язані з соматичними мутаціями BRAF V600E. Тому, якщо спостерігається втрата експресії MLH1/PMS2, спочатку

має бути виконаний аналіз метилювання промотора MLH1 в пухлині або аналіз соматичної мутації BRAF V600E [III, B]. З іншого боку, аналіз конституційних епімутацій MLH1 слід розглядати у пацієнтів з підозрою на синдром Лінча з втратою експресії MLH1/PMS2; якщо нема мутації в гені MLH1 генеалогічний аналіз не призначається [III, B] [11].

Прогностичні моделі, які оцінюють ймовірність визначення генної мутації MMR представляють собою ефективний клінічний інструмент для виявлення осіб з синдромом Лінча, що може допомогти у прийнятті клінічних рішень щодо направлення на генеалогічний аналіз, особливо в тих випадках, коли нема доступної тканини будь-якого пацієнта KPP в родині [III, B] [7, 12].

Виявлення мутацій

Приблизно 80 % мутацій розташовані в генах MLH1 та MSH2, ~ 10 % -12 % в гені MSH6 і 2 % -3 % в PMS2 [1]. Делеція 3'ERCAM призводить до подальшого соматичного гіперметилювання MSH2, що складає до 20 % пухлин з втратою експресії MSH2 [13]. Патогенні генетичні альтерації: зсув рамки зчитування, нонсенс-мутації чи мутації сайту сплайсинга, які призводять до усічення або нестабільності білка, але також поширені великі делеції і реаранжировки. Таким чином, повне генетичне тестування повинне включати в себе секвенування ДНК та дослідження реаранжування [III, A].

Зниження ризику: нехірургічні методи профілактики

Спостереження

Дослідження показали, що переродження аденоми на рак швидше відбувається у пацієнтів з синдромом Лінча. Колоноскопія з 3-річними інтервалами продемонструвала зниження захворюваності на KPP і рівня смертності [III] [14]. Проте, випадки розвитку раку, що виникає протягом цього інтервалу були виявлені в спостережних дослідженнях. Ми рекомендуємо починати колоноскопію у віці 20-25 років і повторювати кожні 1 до 2 роки [III, C]. Не встановлено жодних конкретних верхніх меж, вони повинні бути обумовлені загальним станом здоров'я пацієнта.

Скринінг на рак ендометрію і яєчників може здійснюватися на щорічній основі у віці від 30-35 років шляхом гінекологічного обстеження, УЗД органів малого таза, аналіз СА125 та аспіраційної біопсії [III, C].

Для раку шлунку в носіїв мутації рекомендується визначення *Helicobacter Pylori* і подальша її іридикація. У разі високої частоти розвитку раку шлунку в деяких групах населення, деякі експерти рекомендують ендоскопію верхніх відділів ШКТ кожні 1-3 роки.

Спостереження за іншими видами Лінч-пов'язаних пухлин не рекомендується через низьку чутливість і специфічність методів спостереження [IV, C].

Хіміопрофілактика

Останні дані програми із запобігання колоректальної аденоми/карциноми (CAPP2) показали в рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні значне зниження на 60 % захворюваності на KPP та інших видів раку, пов'язаних із Лінч-синдромом серед тих, хто застосовує 600 мг аспірину в день протягом принаймні 2 років [15]. Швидкість розвитку побічних ефектів серед пацієнтів, що приймають

аспірин або плацебо розрізнялися. Це дослідження, поряд з раніше отриманими даними, підтримує використання аспірину для проведення хіміопрофілактики хворих з синдромом Лінча, хоча доза і терміни використання не встановлені [I, C].

Зниження ризику: хірургічні методи профілактики

Профілактична колектомія

Немає даних, що підтверджують проведення профілактичної колектомії у здорових носіїв мутації і тому не рекомендується [IV, D].

Профілактична гістеректомія і білатеральна сальпінго-оофоректомія

Ретроспективне обсерваційне дослідження показало відсутність гінекологічних злоякісних новоутворень у жінок з синдромом Лінча, які перенесли профілактичну гістеректомію і/або двостороннє видалення придатків матки, у порівнянні з 33 % і 5 % випадками раку ендометрію та яєчників, відповідно, серед жінок, яким не проводилось оперативне втручання [16]. Профілактичні гінекологічні операції можуть бути варіантом профілактики у жінок-носіїв старше 35 років після завершення дітонародження [IV, C].

Лікування КРР при синдромі Лінча

Хірургічне

При синдромі Лінча існує підвищений ризик розвитку синхронного і метакронного КРР. Ризик розвитку другого КРР після 10 років спостереження 16 %. Таким чином, необхідність інтенсивного спостереження після операції в порівнянні з можливістю розширеної колектомії слід обговорити під час діагностики КРР, особливо у молодих пацієнтів [IV, C].

Хіміотерапія

Хоча деякі доклінічні та клінічні дані дозволяють припустити, що статус MSI може грати роль предикативного чинника хіміочутливості (тобто стійкість до 5-фторурацилу і чутливість до іринотекану), в даний час дані не дозволяють зробити остаточні рекомендації відносно хіміотерапії на основі MSI статусу [II, C] [17, 18]. Дослідження, в яких оцінювали вплив статусу MSI на ад'ювантну терапію, були засновані на схемах хіміотерапії, що відрізняються від поточної стандартної практики, тому їх не впроваджують в клінічну практику.

5.2. СІМЕЙНИЙ X-СИНДРОМ КРР

Цей синдром наявний у 40 % сімей, які відповідають Амстердамським критеріям-I і які не проявляють недостатності MMR пухлини або дефекту MMR генеративної лінії [19]. Ризик раку в цих родин, ймовірно, стосується тільки колоректального відділу кишечника і генетична основа не була ідентифікована. Спостереження включає колоноскопію з інтервалом в 3-5 років, починаючи раніше на 5-10 років, ніж вік на момент постановки діагнозу наймолодшого випадку в сім'ї [IV, C].

5.3. APC-АСОЦІЙОВАНИЙ СІМЕЙНИЙ АДЕНОМАТОЗНИЙ ПОЛІПОЗ (САП)

Сімейний аденоматозний поліпоз (САП) є аутосомно-домінантним захворюванням, що характеризується наявністю множинних аденом розташованих в товстій і прямій кишці [1], що обумовлює розвиток КРР $\leq 1\%$ всіх випадків раку.

У багатьох пацієнтів, крім проявів ураження товстої кишки, наявні поліпи у шлунку та дванадцятипалій кишці, десмоїдні пухлини, пухлини щитовидної залози і головного мозку, остеоми, вроджена гіпертрофія пігментного епітелію сітківки, епідермоїдні кісти та інше [20]. Поєднання колоректальних та позакишкових проявів відоме, як синдром Гарднера, в той час як зв'язок між колоректальним поліпозом і пухлинами головного мозку відповідає синдрому Турко.

Діагностика

Клінічний діагноз класичної САП заснований на виявленні більше 100 колоректальних аденом. Ослаблена САП (ОСАП) характеризується наявністю меншої кількості аденом і більш пізнім початком захворювання. Клінічне визначення ОСАП є спірним і слід розглядати у будь-якого пацієнта з 10-99 аденомами, хоча точний діагноз часто буває важко встановити у одного пацієнта [21]. APC-асоційований ОСАП може імітувати MUTYH-асоційований поліпоз (МАП, див. нижче) або навіть спорадичний розвиток поліпів. Експертиза багатьох членів сімей дасть змогу визначити фенотип.

Генетика

У недавньому великому перехресному дослідженні, мутації APC були знайдені в 80 % осіб з більш ніж 1000 аденомами (95 % ДІ, 71 %-87 %), 56 % осіб з 100-999 аденомами (95 % ДІ, 54 %-59 %), 10 % пацієнтів з 20-99 аденомами (95 % ДІ, 9 %-11 %) і 5 % пацієнтів з 10-19 аденомами (95 % ДІ, 4 %-7 %) [22]. Існує генотип-фенотипові кореляції з потенційними наслідками для клінічного ведення пацієнтів (тобто мутації між кодонами 1250 і 1464, особливо в кодоні 1309, пов'язані з важкою формою захворювання). У 30 %-40 % випадків, які не мають сімейної історії САП, відбувається розвиток захворювання шляхом *de novo*.

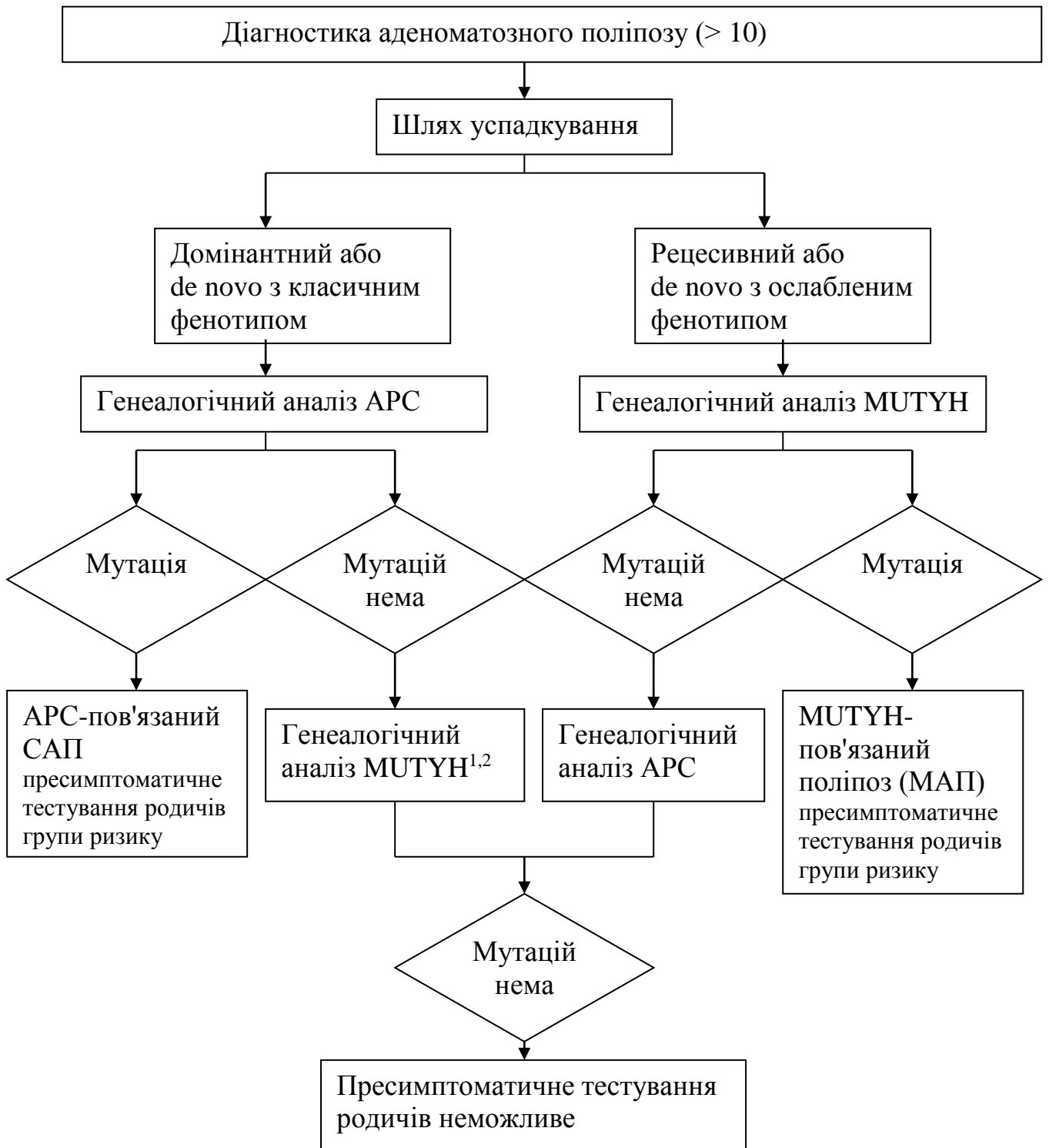
Генетичне тестування має розпочатися з дослідження осіб з ураженням. Якщо причинна мутація виявлена, потім може бути запропонована пресимптоматична діагностика членам родини з групи ризику (рис. 2).

Скринінг

КРР скринінг виправдовується високою пенетрантністю захворювання, так як практично у всіх пацієнтів з класичним САП розвивається карцинома у віці 40-50 років, якщо не було проведено резекцію [23]. Пенетрантність КРР при ОСАП є неповною, і пухлини зазвичай з'являються у віці 50-60 років, якщо не було проведено оперативне втручання. Генетичне тестування дозволяє проводити найбільш економічно ефективний скринінг шляхом проведення колоректального дослідження у носіїв мутацій. Однак, коли причинна мутація не ідентифікована, всі члени родини з групи ризику повинні пройти колоректальний скринінг.

У сім'ях з класичним САП, гнучка сигмоїдоскопія є адекватним методом через майже повсюдне поширення аденом [23]. Це дослідження повинно проводитися в носіїв мутації кожні 2 роки, починаючи з віку 12-14 років і тривати протягом усього життя. В групі ризику осіб з сімей без ідентифікації мутації APC, спостереження не слід проводити кожні 2 роки до 40 років, від 40-50 років кожні 3-5 років, і можуть

бути скасовані у віці 50 років, якщо поліпоз не розвинувся. Як тільки було виявлено аденоми, колоноскопія повинна проводитися щорічно до того як буде запланована колектомія [III, A].



1. Генеалогічний аналіз MUTYH може ініціювати скринінг найбільш поширених мутацій (G396D, Y179C) у кавказьких популяцій з подальшим аналізом всього генотипу в гетерозигот. Якщо загальних мутацій нема у випадках з високою підозрою розглянути генетичне секвенування.
2. Шлях успадкування може бути між біалельним носієм мутації та гетерозиготним носієм (1 %-2 % загальної популяції).

Рис.2 Алгоритм діагностики синдрому поліпоза

У сім'ях з класичним САП, гнучка сигмоїдоскопія є адекватним методом через майже повсюдне поширення аденом [23]. Це дослідження повинно проводитися в носіїв мутації кожні 2 роки, починаючи з віку 12-14 років і тривати протягом усього життя. В групі ризику осіб з сімей без ідентифікації мутації APC, спостереження не слід проводити кожні 2 роки до 40 років, від 40-50 років кожні 3-5 років, і можуть бути скасовані у віці 50 років, якщо поліпоз не розвинувся. Як тільки було виявлено аденоми, колоноскопія повинна проводитися щорічно до того, як буде запланована колектомія [III, A].

У випадках ОСАП після аденоми можуть бути локалізовані в правому відділі товстої кишки, колоноскопія рекомендується замість сигмоїдоскопії [23]. У цих умовах, експертиза повинна проводитися кожні 2 роки до діагностики поліпозу. Скринінг повинен починатися у віці 18-20 років і продовжуватись протягом усього життя, тому що з більш гетерогенна пенетрантність ОСАП. Крім того, один раз виявлена аденома потребує щорічного проведення колоноскопії [III, B].

Скринінг на позакишкові прояви потрібно проводити, коли діагностовано колоректальний поліпоз або у віці 25-30 років, що настане раніше.

Гастродуоденальна ендоскопія з дослідженням передньої і бічної ділянок, з особливою увагою до папілярної області, повинна здійснюватися кожні 5 років до виявлення аденоми [III, B] [24, 25]. Хоча ендоскопія з високою роздільною здатністю, хромоендоскопія або вузькосмугова візуалізація дають змогу значно поліпшити якість ендоскопічних зображень, питання щодо переваг від додавання цих методів для оцінки аденоматозу дванадцятипалої кишки є невизначеним [IV, C] [26]. З шлунково-кишкових аденом також можуть розвиватися пухлини в порожній і клубовій кишці, було запропоновано проводити регулярні обстеження за допомогою серії барію контраст або бездротової капсульної ендоскопії [IV, C]. Скринінг раку щитовидної залози слід проводити шляхом щорічного УЗД шиї [IV, C]. Розвиток дермоїдної пухлини в основному пов'язаний з позитивним сімейним анамнезом і абдомінальною хірургією. У цих умовах слід проводити регулярний медичний огляд та комп'ютерну томографію (КТ) черевної порожнини або магнітно-резонансну томографію (МРТ) [IV, B]. Скринінг на інші позакишкові прояви не виправданий через їх низьку поширеність та/або обмеженість клінічних наслідків.

Лікування

Мета колоректальної терапії є запобігання розвитку КРР і включає в себе як ендоскопічну поліпектомію так і хірургічний метод лікування. У той час як хірургічна резекція є стандартом лікування у хворих з класичним САП, колишній можна вважати у деяких пацієнтів з ОСАП. Найбільш пацієнти з класичною САП пройти операцію у віці від 15 і 25 років.

Хірургічна резекція включає в себе як проктоколектомію з резервуарним ілеоанальним анастомозом (РІАА) і тотальну колектомію з ілеоректальним анастомозом (ІРА). ІРА є відносно технічно нескладною процедурою в порівнянні з РІАА. Частота ускладнень низька, а функція кишечника після операції звичайно задовільна. Для РІАА необхідна більш велика операція (у тому числі розтин тазу), в результаті чого зниження народжуваності та гірша функція кишечника. Рішення щодо типу операції залежить від багатьох факторів, включаючи вік, тяжкість

поліпозу (тобто залучення прямої кишки), ризик розвитку десмоїду, бажання мати дітей і локалізація мутації (див. вище). РІАА рекомендується, коли наявне дифузне поширення поліпозу або важкий фенотип. Навпаки, коли нема або виявлені тільки мізерні аденоми в прямій кишці і ослаблений сімейний фенотип спостерігається, в тому числі ОСАП, може бути здійснена тотальна колектомія з ІРА. У зв'язку з необхідністю ендоскопічного спостереження прямої кишки в останньому контексті (див. нижче), проктоколектомію слід розглядати у пацієнтів, які не бажають регулярно проходити спостереження [III, B].

Аденоми дванадцятипалої кишки зазвичай лікуються ендоскопічною поліпектомією в залежності від стадії Spigelman [25]. У пацієнтів з поширеним захворюванням дванадцятипалої кишки (Spigelman, стадія III/IV, див. нижче), інтенсивне спостереження і лікування може привести до скорочення смертності від раку дванадцятипалої кишки [IV, B]. Хірургічні варіанти включають дуоденектомію з поліпектомією, органозберігаючі дуоденектомію та дуодено-панкреатектомію [23].

Через високу частоту рецидивів десмоїдних пухлин хірургічна резекція має бути відкладена, якщо з'являються ускладнення. Перша лінія лікування хворих з великими пухлинами або пухлинами, що ростуть всередині черевної порожнини або пухлинами черевної стінки суліндак (300 мг), зазвичай у поєднанні з тамоксифеном (40-120 мг), тореміфен (180 мг) або ралоксифен (120 мг) [III, C]. У пацієнтів з прогресуючою внутрішньочеревною пухлиною, які не відповідають на це лікування, призначається хіміотерапія (наприклад, доксорубіцин і дакарбазин або метотрексат і вінбластин) або променева терапія. [III, B] [23]. Роль хірургії в інтраабдомінальними десмоїдами є спірною [III, B].

Коментар робочої групи:

Станом на 01.05.2016 лікарські засоби суліндак та ралоксифен в Україні не зареєстровані.

Спостереження

Ризик ректальної аденоми і раку залишається після колектомії з ІРА і навіть після РІАА. Відповідно, регулярне ендоскопічне спостереження кожні 12 місяців після операції необхідні для виявлення ранніх рецидивів аденоми. У деяких пацієнтів з ОСАП можна вести консервативно з щорічною колоноскопією і поліпектомією [III, B].

Спостереження аденоматозу дванадцятипалої кишки залежатиме від його поширення на основі класифікації Spigelman, так як ризик розвитку раку мабуть, пов'язаний зі стадією. Коли це відповідає за Spigelman стадії I або II, ендоскопію можна проводити кожні 5-3 років, відповідно, у той час як при більш поширених формах, інтервали між дослідженнями повинні бути скорочені до 1 - 2 років (Spigelman стадія III) або до 6 місяців (Spigelman IV) [III, B] [23].

Хіміопрофілактика

Первинна хіміопрофілактика ніколи не демонструвала зниження проявів САП.

Вторинна хіміопрофілактика з використанням нестероїдних протизапальних препаратів, як було показано, щоб зменшити частоту і ступінь колоректальної

аденоми і, менш надійно, дванадцятипалої аденоми. Відповідно, суліндак і целекоксиб може бути розглянутий як ад'ювантна терапія при рецидиві аденоми після операції. Нещодавно з'явилися дані щодо появи серцево-судинних побічних ефектів у пацієнтів, які отримують селективні інгібітори ЦОГ-2, тому обережність виправдана [II, B].

5.4. MUTYH-АСОЦІЙОВАНИЙ ПОЛІПОЗ (МАП)

МАП успадковується як аутосомно-рецесивна ознака з високою пенетрантністю [27]. Клінічно МАП нагадує ОСАП, з середнім віком прояву приблизно 50 років часто з кількістю аденом менше, ніж 100, і, відповідно, ведення пацієнта дуже схожі. Слід зазначити, що одна третина носіїв біаллельних мутацій MUTYH, виявлені в популяційних дослідженнях КРР, розвиток КРР відбувається без колоректального поліпозу [28].

Генетика

Біаллельні мутації MUTYH в гені відповідають за цей розлад. У кавказького населення > 80 % мутацій відповідають за G396D і Y179C міссенс-варіанти (раніше позначені як G382D і Y165C відповідно) [29]. Початкові дослідження показали, що на біаллельні мутації MUTYH припадало 10 %-20 % класичних випадків САП без APC-мутацій і 30 % випадків ОСАП [27]. Однак, недавнє дослідження продемонструвало біаллельні мутації MUTYH в 2 % пацієнтів з > 1000 аденом (95 % ДІ, 0,2 %-6 %), 7 % пацієнтів з 100-999 аденомами (95 % ДІ, 6 %-8 %), 7 % пацієнтів з 20-99 аденомами (95 % ДІ, 6 %-8 %) і 4 % пацієнтів з 10-19 аденомами (95 % ДІ, 3 %-5 %) [12]. У зв'язку з наявністю носіїв мутації серед етнічних груп, відмінності в частоті виникнення МАП, швидше за все, існують. Частота гетерозиготного MUTYH серед європейського населення становить 1 %-1,5 %. Генетичне тестування має розпочатися з дослідження осіб з ураженням. Якщо причинна мутація виявлена, надалі пресимптоматична діагностика може бути запропонована членам родини з групи ризику (тобто брати та сестри через рецесивний характер хвороби).

Скринінг

Через схожість з ОСАП, особи повинні проходити повну колоноскопію кожні 2 роки, починаючи з віку 18-20 років і протягом усього життя. Генетичне тестування дозволяє зробити найбільш економічно ефективним скринінг шляхом проведення колоректального дослідження лише в генних носіїв. Однак, коли причинна мутація не визначена, всі члени родини з групи ризику повинні пройти колоректальний скринінг [III, B].

Оскільки, у пацієнтів з МАП можуть розвинути прояви поза товстою кишкою, тобто аденоми дванадцятипалої кишки, хоча і рідше, ніж при САП. Тому, ендоскопічне дослідження рекомендується починати з віку 25-30 років, відповідно до стратегії, описаної для APC-асоційованого САП [III, B].

Ризик КРР, пов'язаний з моноаллельними носіями MUTYH, досі обговорюється. Величина кореляції за останніми оцінками із загальним відношенням шансів 1,15 (95 % ДІ = 0,98-1,36) [30, 31]. У цьому контексті, було висловлено припущення, що мутація Y179C дає набагато сильнішу патогенність у порівнянні з G396D мутаціями.

На сьогодні відповідно до рекомендацій для родичів першого ступеня споріднення пацієнта із спорадичним КРР рекомендується скринінг [IV, C].

Лікування

Ведення пацієнтів з колоректальним раком аналогічно запропонованому для пацієнтів з ОСАП. Через невелику кількість аденом, в деяких пацієнтів може бути розглянута ендоскопічна поліпектомія. Однак коли розмір поліпів перевищує кількість, які не можуть бути видалені ендоскопічно, повинна бути запропонована загальна колектомія з ІРА. Однак, якщо ректальний поліпоз є серйозним, рекомендується РІАА. Аденоми дванадцятипалої кишки зазвичай лікуються як ОСАП [III, B].

Спостереження

Після тотальної колектомії рекомендується регулярне ендоскопічне спостереження прямої кишки кожні 12 місяців. У пацієнтів пролікованих консервативно шляхом ендоскопічної поліпектомії, колоноскопія повинна проводитися щорічно [III, B]. Пропонований протокол спостереження за аденоматозом дванадцятипалої кишки у пацієнтів з МАП аналогічний ОСАП [III, B].

Хіміопрофілактика

Досі нема жодних доказів переваги будь-якої первинної або вторинної хіміопрофілактики в цій клінічній ситуації.

Таблиця 3

Рекомендації щодо спостереження

Синдром Лінча	
Товста та пряма кишки	Колоноскопія кожні 1-2 роки, починаючи з віку 20-25 років або за 5 років наймолодшого випадку в родині
Ендоетрій та яєчники	Гінекологічне обстеження, УЗД малого тазу, визначення СА125 та аспіраційна біопсія кожен рік, починаючи з 30-35 років. Вирішення питання щодо профілактичної гістеректомії та сальпінго-оофоректомії після завершення дітородної функції.
Рак шлунку	Дослідження на наявність <i>Helicobacter Pylori</i> і подальша іридикація рекомендується у носіїв мутації. У деяких групах населення, деякі експерти рекомендують ендоскопію верхніх відділів ШКТ кожні 1-3 роки.
Інші Лінч-асоційовані пухлини	Спостереження не рекомендується внаслідок низької чутливості та специфічності.
Класичний сімейний аденоматозний поліпоз	

Товста та пряма кишки	Сигмоїдоскопія кожні 2 роки, починаючи з 12-14 років та протягом життя у носіїв мутації. У випадку виявлення аденом проводиться щорічно колоноскопія до запланованої колектомії.
Гастродуоденальні аденоми	Гастродуоденальна ендоскопія з дослідженням передньої і бічної ділянок, починаючи з моменту діагностики колоректального поліпозу або у віці 25-30 років, що настане раніше. Інтервали спостереження засновані на класифікації за Spigelman.
Рак щитовидної залози	Щорічно УЗД, починаючи з 25-30 років
Десмоїдні пухлини	Комп'ютерна томографія (КТ) або магнітно-резонансна томографія (МРТ) у групах ризику (позитивний сімейний анамнез щодо дермоїду та локалізація APC-мутації)
Ослаблений сімейний аденоматозний поліпоз	
Товста та пряма кишки	Колоноскопія кожні 2 роки, починаючи з 18-20 років та протягом життя у носіїв мутації. У випадку виявлення аденом проводиться щорічно колоноскопія.
Гастродуоденальні аденоми	Гастродуоденальна ендоскопія з дослідженням передньої і бічної ділянок, починаючи з моменту діагностики колоректального поліпозу або у віці 25-30 років, що настане раніше. Інтервали спостереження засновані на класифікації за Spigelman.
Рак щитовидної залози	Щорічно УЗД, починаючи з 25-30 років
Десмоїдні пухлини	КТ або МРТ у групах ризику (позитивний сімейний анамнез щодо дермоїду та локалізація APC-мутації)

Таблиця 4

Загальні рекомендації

I	Імуногістохімічне дослідження для MMR білків і/або MSH слід розглядати у всіх пацієнтів з KPP. В якості альтернативної стратегії дослідження повинне проводитися у осіб з KPP молодше 70 років, або тих, хто старше 70 років, які задовольняють будь-яким з переглянутих рекомендацій Батезда.
II	Якщо спостерігається втрата MLH1/PMS2, в першу чергу слід проводити аналіз мутації або аналіз метилювання промотора MLH1 BRAF V600E, щоб виключити спорадичне захворювання.
III	Якщо спостерігається втрата будь-якого з інших білків (MSH2,

IV	MSH6, PMS2), повинен проводитись генеалогічний аналіз. Повний генеалогічний аналіз повинен включати секвенування ДНК і великий аналіз перегрупування.
V	Подальше спостереження носіїв мутації включає колоноскопію кожні 1-2 роки і гінекологічне обстеження (трансвагінальне УЗД, СА125 та аспіраційна біопсія) щорічно. Профілактична гінекологічна операція може бути варіантом у жінок-носіїв від 35 років та після припинення дітородної функції.
VI	Особи з сімейним Х-синдромом КРР рекомендується колоноскопія з інтервалом в 3-5 років, починаючи на 5-10 років раніше, ніж молодший випадок в сім'ї.
VII	Пацієнти з множинними колоректальними аденомами (> 10) повинні пройти генеалогічне обстеження на APC та/або MUTYH
VIII	Повний генеалогічний аналіз APC повинен включати секвенування ДНК і великий аналіз перегрупування.
IX	Генеалогічний аналіз MUTYH може бути розпочато шляхом скринінгу найбільш поширених мутацій (G396D, Y179C) у кавказькій популяції з подальшим аналізом всього генотипу в гетерозигот. Носії мутації серед етнічних груп повинні бути прийняті до уваги.
X	У родинах з класичним-САП, сигмоїдоскопію слід проводити кожні 2 роки, починаючи з віку 12-14 років і продовжувати протягом усього життя в носіїв мутації. Операція показана, якщо є велика кількість аденом, у тому числі аденом, що демонструють високий ступінь дисплазії.
XI	У родинах з ослабленим-САП, колоноскопія повинна проводитися кожні 2 роки, починаючи з віку 18-20 років і продовжувати протягом усього життя в носіїв мутації. Операція показана, якщо є велика кількість аденом, у тому числі аденом, що демонструють високий ступінь дисплазії. Деяких пацієнтів з ОСАП можна консервативно лікувати шляхом поліпектомії з щорічною колоноскопією.
XII	Рішення щодо типу оперативного втручання при САП (тотальна колектомія + ІРА проти проктоколектомія + РІАА) залежить від віку пацієнта, тяжкості ректального поліпозу, бажання мати дітей, ризику розвитку десмоїду і, можливо локалізації мутації APC в гені.
XIII	Після операції повинне проводитись спостереження за станом прямої кишки або резервуару.
XIV	При класичному і ослабленому САП, скринінг на позакишкові прояви (гастродуоденальний поліпоз, рак щитовидної залози, десмоїдні пухлини) повинен проводитись при виявленні колоректального поліпозу або у віці 25-30 років, залежно від того, що настане раніше.

XV	Запропонований протокол спостереження для пацієнтів з МАП аналогічний до протоколу у пацієнтів з ОСАП.
----	--

SIGN 126: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF COLORECTAL CANCER (2010)

Особи з мутаціями в генах, відповідальними за спадковість неполіпозного колоректального раку (НПКРР), сімейного аденоматозного поліпозу (САП), Синдром Пейтца-Єгерса, MUTYH-асоційованого поліпозу (МАП) і ювенільного поліпозу, мають значний ризик розвитку КРР, який зменшується при регулярному колоноскопичному скринінгу^{52,53}. 2⁺⁺
4

Британське товариство гастроентерологів (BSG) і Асоціація колопроктології Великобританії та Ірландії (ACPGBI) видали настанову, засновану на доказах, і резюме їх рекомендацій зі скринінгу на КРР і спостереження за сім'ями з середнім і високим ризиком представлені в таблицях 5 і 6 відповідно²². 2⁺⁺
4

В Особам з ризиком або з синдромом мутації гену КРР необхідно запропонувати скринінг на колоректальний рак відповідно до настанови BSG/ACPGBI.

Таблиця 5

Резюме рекомендацій BSG і ACPGBI зі скринінгу на колоректальний рак у сім'ях з помірним ризиком²²

Категорії сімей з помірним ризиком	Ризик смерті від КРР за життя (без спостереження)	Процедура скринінгу	Вік початку скринінгу (якщо старший при зверненні, заохочуйте до негайного)	Процедура скринінгу й інтервал	Процедури/рік/300,000
† КРР у 3 FDR серед родичів першого ступеня*, жодного <50 років	~1 у 6-10	Колоноскопія	50 років	Колоноскопія кожні 5 років до 75 років	~18
† КРР у 2 FDR у родича першого ступеня*, середній вік < 60 років	~1 у 6-10	Колоноскопія	50 років	Колоноскопія кожні 5 років до 75 років	~60

* KPP у 2 FDR \geq 60 років	~1 у 12	Колоноскопія	55 років	Тільки 1 раз у віці 55 років. Якщо в нормі, без подальшого спостереження	12
*KPP у 1 FDR < 50 років	~1 у 12	Колоноскопія	55 років	Тільки 1 раз у віці 55 років. Якщо в нормі, без подальшого спостереження	10
Усі інші сімейні історії KPP	>1 у 12		н/о	н/о	жодних
Випадки KPP (вік <50, або (MMR прогноз >10%), не відповідає критеріям синдрому Лінча	н/о	МСН пухлини і або аналіз ПГХ [§] . Якщо дослідження пухлини не можливе, розгляньте направлення до генетика	н/о	Стандартне післяопераційне спостереження за винятком синдрому Лінча (СЛ) при аналізі пухлини або виявленні мутації, тоді спостереження СЛ.	20

* Хворі, родичі яких є родичами першого ступеня (FDR) і принаймні один з FDR консультовані. Немає хворих родичів <50 років (в іншому разі критерії високого ризику будуть застосовуватися). Комбінації трьох хворих родичів першого ступеня включають: батьків та тіток / дядька і / або бабусів і дідусів або 2 братів і сестер / 1 з батьків або 2 братів і сестер / 1 нащадка. Комбінація з двох хворих родичів першого ступеня включають батьків і бабусів і дідусів, або > 2 братів і сестер, або > 2 дітей або дитину + брата. Якщо обоє батьків хворіють, це дорівнює першому ступеню.

† Рекомендується направлення до клінічного генетика.

‡ Центри можуть змінювати в залежності від потенціалу та угоди щодо направлень. В ідеалі всі такі випадки повинні бути позначені систематично для майбутнього аудиту в масштабах всієї країни.

§ Звернутися до клінічного генетика, якщо ПГХ втрати або МСН-Н.

Таблиця передрукована з Table reprinted from Cairns S, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas HJ, Evans GD, et al. (2010). "Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002)." Gut 59(5): 666-89 with permission from the BMJ Group.

Таблиця 6

Резюме рекомендацій BSG і ACPGBI зі скринінгу на колоректальний рак у сім'ях з високим ризиком²²

Категорії сімейного анамнезу [†]	Ризик смерті від KPP за життя (без спостереження)	Процедура скринінгу	Вік почату скринінгу	Процедура скринінгу й інтервал	Процедури/рік/300,000

Категорії сімейного анамнезу [†]	Ризик смерті від КРР за життя (без спостереження)	Процедура скринінгу	Вік почату скринінгу	Процедура скринінгу й інтервал	Процедури/рік/300,000
Ризик СНПКРР (відповідає модифікованим амстердамським критеріям *, або неперевірений САП доведений носій мутації)	1 з 5 (чоловіки) 1 з 13 (жінки)	Перевірка гену ММР у хворого родича. Колоноскопія +/- стравохідногастроуденальна ендоскопія (ФГДС)	Колоноскопія з 25 років. ФГДС з 50 років	18–24 міс колоноскопія (кожні 2 роки) ФГДС з 50 років)	50
Носій гену ММР	1 з 2,5 (чол.) 1 з 6,5 (жінки)	Колоноскопія +/- ФГДС			
Ризик САП (член сім'ї з САП без виявленої мутації)	1 з 4	Аденоматозний поліпоз (АРС) дослідження генів у хворого родича Колоноскопія / гнучка сигмоскопія	Статеве дозрівання Гнучкий підхід важливий з урахуванням зрілості	Щорічна або альтернативна колоноскопія/гнучка сигмоскопія поки не виповниться 30 років, потім кожні 3-5 років до 60 років Проктоколектомія або колектомія при можливості	2

Категорії сімейного анамнезу†	Ризик смерті від КРР за життя (без спостереження)	Процедура скринінгу	Вік почату скринінгу	Процедура скринінгу й інтервал	Процедури/рік/300,000
Відповідає клінічним критеріям САП або доведений носій мутації APC зазвичай рекомендується вибирати відкладені профілактичні операції	1 з 2	Колоноскопія або альтернативна колоноскопія/ гнучка сигмоскопія. ФГДС зі скопією вперед і вбік	Зазвичай, коли ставиться діагноз або у віці статевої зрілості Гнучкий підхід важливий з урахуванням зрілості	Рекомендується при проктоколектомії і ектомії сумки чи колектомії до 30 років. Ризик раку збільшується драматично після >30 років. Колоноскопія двічі на рік або альтернатива колоноскопії/ ГС	1
САП після колектомії і ілеоректального анастомоза	1 з 15 (рак прямої к-ки)	Гнучка ректоскопія ФГДС вперед і збоку	Після операції ФГДС з 30 років	Щорічна ГС кожні 3 роки вперед і вбік ФГДС	3 (залежно від хірургічної практики)
САП після проктоколектомії і сумки	Несуттєвий	Пальцьове дослідження і ендоскопія сумки. ФГДС дослідженням передньої і бічної ділянок	Після операції ФГДС з 30 років	Щорічне обстеження альтернатива гнучка/жорстка ендоскопія сумки. Кожні 3 роки ФГДС вперед збоку	3 (залежно від хірургічної практики)

Категорії сімейного анамнезу†	Ризик смерті від КРР за життя (без спостереження)	Процедура скринінгу	Вік почату скринінгу	Процедура скринінгу й інтервал	Процедури/рік/300,000
Поліпоз, асоційований з MUTYH	1 з 2–2.5	Генетичний тест Колоноскопія +/- ФГДС	Колоноскопія з 25 років. ФГДС з 30 років	Носії мутацій повинні бути проконсультовані про наявні докази Методи включають профілактичну колектомію і ілеоректальний анастомоз; або колоноскопію кожні 2 роки. Кожні 3 - 5 років ФГДС.	4
1 FDR з MSH-H колоректальним раком і ПХ показує втрату експресії MSH2, MSH6 або PMS2. Втрата MLH1 і MSH специфічно виключена (втрата MLH1 у літніх людей з правосторонньою пухлиною	1 з 5 (чоловіки) 1 з 13 (жінки) (можлива переоцінка)	Колоноскопія +/- ФГДС	Колоноскопія з 25 років. ФГДС з 50 років	Колоноскопія кожні 2 роки (з ФГДС >50 років)	<5 але варіанти можливі в залежності від об'єму MSH і ПХ аналіз пухлини
Синдром Peutz-Jeghers	1 з 6	Генетичний тест у хворого родича Колоноскопія +/- ФГДС	Колоноскопія з 25 років. ФГДС з 25 років. МРТ тонкого к-ку/ висока клізма	Колоноскопія кожні 2 роки. Розглянути колектомію і ІРА з приводу раку товстого к-ку. VCE або МРТ/висока клізма кожні 2 – 4 роки ФГДС кожні 2 роки	3

Категорії сімейного анамнезу [†]	Ризик смерті від КРР за життя (без спостереження)	Процедура скринінгу	Вік почату скринінгу	Процедура скринінгу й інтервал	Процедури/рік/300,000
Ювенільний синдром	1 з 6	Генетичний тест у хворого родича Колоноскопія +/- ФГДС	Колоноскопія з 15 років. ФГДС з 25 років	Колоноскопія кожні 2 роки і ФГДС. Розширити інтервал >35 років	3

* Амстердамські критерії для визначення НПКРР такі: три або більше родичів з раком прямої кишки, у одного хворого першого ступеня, два покоління з раком, і один рак діагностовано у віці до 50 або інші НПКРР онкологічні захворювання, пов'язані, наприклад, з раком ендометрія, яєчників, шлунка, верхніх сечових і жовчовивідних шляхів.

† Необхідне направлення до клінічного генетика і оцінка сім'ї, якщо немає за місце проживання або направлення не було ініційоване клінічним генетиком.

Передруковано з Cairns S, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas HJ, Evans GD, et al. (2010). "Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002)." Gut 59(5): 666-89 with permission from the BMJ Group..

Сімейний рак в анамнезі є важливим показником ризику КРР і повинен бути використаний для інформування щодо прийняття рішення про колоноскопичний скринінг у безсимптомних осіб^{22,54}. Існує недостатньо доказів щодо скринінгу осіб в групі помірного ризику. BSG відносить до груп високим до помірного ризику²²:

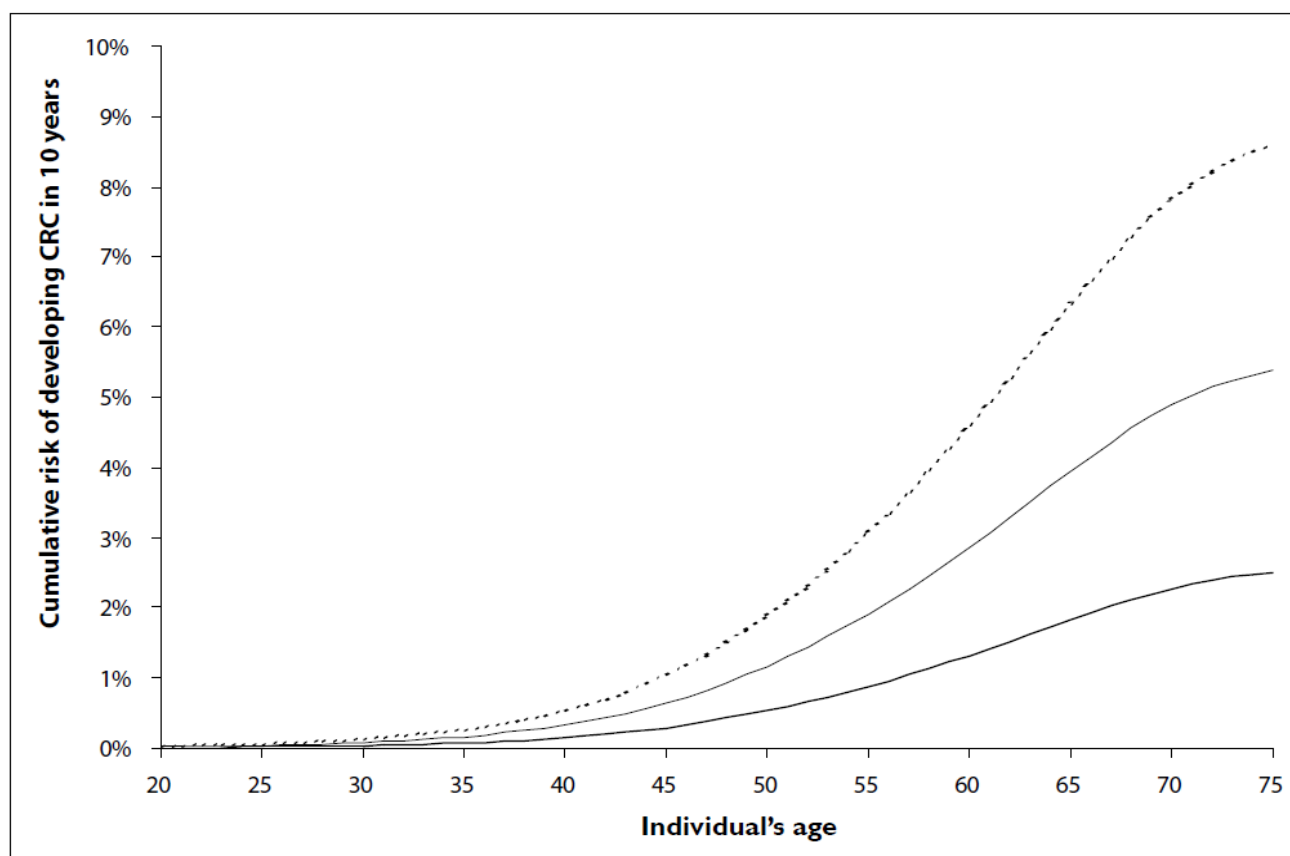
- людей з трьома чи більше родичами першого ступеня з захворюванням (жоден не молодше 50 років)
- людей з двома ураженими родичами першого ступеня до 60 років або з двома ураженими родичами першого ступеня, середній вік яких менше 60 років.

Раз на п'ять років рекомендується колоноскопія у пацієнтів віком від 50 до 75 років з високим до помірного ризиком.

Ті, у кого є тільки один родич з раком у віці до 50 років і є тільки два уражених родича першого ступеня у віці 60 років і старше, вважаються такими, у кого є низький-помірний ризик і їм необхідно запропонувати тільки один раз провести колоноскопію у віці 55 років²².

Ризик розвитку КРР у віці 45 років при відсутності в анамнезі високого сімейного ризику, низький (див. Рисунок 3)⁵⁴

D Сімейний анамнез повинен використовуватися для поінформованого прийняття рішення щодо колоноскопичного скринінгу безсимптомних осіб.



_____ Загальна популяція
 _____ Випадок, діагностований у віці 50 років або старше
 Випадок, діагностований у віці до 50 років

Передруковано з Butterworth, A. S., Higgins, J. P. T. and Pharoah, P. (2006). "Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis." *European Journal of Cancer* 42: 216-27 with permission from Elsevier.

Рис. 3: Кумулятивні абсолютні ризики розвитку колоректального раку понад 10 років

Крім того, нові дані свідчать про те, що сім'ї, які задовольняють Амстердамським критеріям, але мали аналіз з відсутністю мікросателітної нестабільності або втратою імуногістохімії в пухлинній тканині, знаходяться на рівні ризику розвитку КРР, аналогічного сім'ям з помірним ризиком. Колоноскопичний скринінг тому може бути змінений, а рекомендації будуть аналогічні рекомендації сім'ям з високим до помірного ризиком, повинні обговорюватися.^{56,57}

3

В **Всі особи, у яких в анамнезі є синдром сімейного КРР повинні направлятися до служби клінічної генетики для проведення генетичного тесту, щоб уточнити ризик.**

6. ПЕРВИННА ДОПОМОГА І НАПРАВЛЕННЯ

У веденні КРР раку важлива роль первинної ланки медичної допомоги полягає у виявленні пацієнтів, які можуть мати захворювання, щоб направити їх відразу для обстеження. Оцінку ризику розвитку КРР можна зробити, посилаючись на вік пацієнта та наявність або відсутність симптомів та ознак.

Менше одного відсотка випадків КРР виникають у пацієнтів у віці до 40 років, але частота значно збільшується з віком, досягаючи максимуму на восьмому десятилітті життя¹

3

У пацієнтів старше 40 років поява кровотечі, стійкі або періодичні ректальні кровотечі вважаються важливим симптомом раку прямої кишки (позитивна прогностична цінність 2,4%, 95% довірчий інтервал (ДІ) від 1,9 до 3,2)^{58,59}. Комбінація симптомів, таких як зміна звичок кишечника і втрата ваги, можуть збільшити або зменшити можливість розвитку КРР у пацієнта. У пацієнтів з ректальною кровотечею, проте, жоден симптом, швидше за все, не змістить ймовірність розвитку КРР раку в межах "підтвердження" або "виключення" діагнозу з будь-яким ступенем впевненості⁵⁸.

2++

Необхідно зібрати сімейний анамнез, який повинен бути відповідним⁵⁸. Огляд пацієнта регіональною клінічною генетичною службою рекомендується для точної оцінки ризику, якщо сімейна історія є основним показанням для направлення на дослідження (див. розділ 5 і Додатки 2 і 3).

2++

Наявність абдомінальної або ректальної пухлинної маси або незрозумілої залізодефіцитної анемії є важливими ознаками, які збільшують імовірність діагнозу КРР, і їх наявність має бути визначена (див. Додатки 2 і 3)^{58,211}. В дослідженні, заснованому на громаді, більш, ніж у третині випадків, рак був відчутний при пальцевому обстеженні прямої кишки⁶⁰. Неадекватне (як правило, ректальне) обстеження може уповільнити встановлення діагнозу⁶¹. Неправильне тлумачення хибно-негативних результатів має аналогічний вплив⁶¹ і не повинно виключати направлення, якщо є інші симптоми.

2++

В Пацієнти у віці понад 40 років з появою кровотечі, стійкими або повторними кровотечами, повинні направлятися на обстеження.

В Для пацієнтів віком до 40 років з низьким рівнем ризику та мінучими симптомами рекомендується політика очікування і спостереження.

- В** Огляд пацієнта регіональним клінічним генетиком рекомендується для точної оцінки ризику, якщо сімейний анамнез колоректального раку є основним показанням для направлення на дослідження.
- В** Лікарі загальної практики повинні виконувати обстеження черевної порожнини і прямої кишки у всіх пацієнтів з симптомами, які свідчать про КРР. Позитивний результат повинен прискорити направлення, але негативний результат ректального обстеження не виключає необхідності направлення.
- В** Всі симптоматичні пацієнти повинні мати загальний аналіз крові. У разі анемії наявність дефіциту заліза повинна бути визначена.
- В** Всі пацієнти з незрозумілою залізодефіцитною анемією повинні бути направлені на ендоскопічне дослідження верхнього і нижнього відділів ШКТ.

7. ДІАГНОСТИКА

Три методи довели свою ефективність у первинній діагностиці КРР: ендоскопія, іригоскопія з подвійним контрастом і комп'ютерно-томографічна (КТ) колонографія. Успіх кожного методу залежить від адекватної підготовки кишечника.

- Якщо клінічно є підозра на КРР, необхідно обстежити весь товстий кишечник.

7.1. ЕНДОСКОПІЯ

Колоноскопія є дуже чутливим діагностичним тестом для КРР і має значні переваги, оскільки дозволяє взяти зразки на біопсію та видалити поліпи і не піддає впливу іонізуючого опромінення⁶². Проте, у багатьох пацієнтів сліпа кишка не досягається,^{63,64} може знадобитися внутрішньовенна (в/в) седація, локалізація пухлини може бути неточною⁶⁵ і є невеликий, але значущий ризик таких ускладнень, як кровотеча, перфорація кишечника і смерть^{63,66,67}.

Капсульна ендоскопія товстої кишки є новим і відносно неінвазивним методом дослідження товстої кишки. В даний час немає достатніх доказів, щоб визначити її роль у діагностиці КРР⁶⁸.

D Колоноскопія рекомендується як дуже чутливий метод діагностики КРР, що дозволяє провести біопсію та видалити поліпи.

7.2. ПРОМЕНЕВА ДІАГНОСТИКА

КТ колонографія, якщо виконується кваліфікованим радіологом, є найточнішим і таким, що найкраще переноситься методом візуалізації для діагностики КРР і поступово замінює використання подвійної барієвої клізми⁶⁹. Вона надає інформацію як зсередини, так і ззовні товстої кишки і може використовуватися у випадках, коли колоноскопія не підходить.^{55,69-73}

У слабких і пацієнтів похилого віку підготовка кишечника часто тривожить і буває субоптимальною. У цих випадках КТ колонографія з мінімальною підготовкою є прийнятною альтернативою для обстеження пацієнтів з симптомами з боку товстої кишки^{74,75}.

Магнітно-резонансна колонографія є перспективним новим методом візуалізації для діагностики КРР, що дозволяє уникнути впливу опромінення^{76,77}. Методика ще не стандартизована і її точну роль ще належить визначити.

C КТ колонографія може бути використана в якості чутливої і

безпечної альтернативи колоноскопії.

D КТ з мінімальною підготовкою є альтернативою КТ колонографії у ослаблених пацієнтів похилого віку.

7.3. ПОЧАТКОВЕ ВИЗНАЧЕННЯ СТАДІЇ

7.3.1. РАК ТОВСТОЇ КИШКИ

КТ грудної клітки, живота і таза з контрастним посиленням є чутливим методом локального стадіювання первинної пухлини і виявлення дистальних метастазів. В даний час цей метод замінює використання рентгенографії грудної клітки і барієвої клізми з подвійним контрастом в якості методу вибору для визначення стадії перед лікуванням. УЗД та магнітно-резонансна томографія (МРТ) печінки має значення для характеристики будь-якого невизначеного ураження, знайденого на КТ. Крім того, МРТ печінки точно може визначити метастази в печінці і має значення в оцінці цих уражень, якщо розглядається резекція або радіочастотна абляція.^{78,79}

2+
4

7.3.2. РАК ПРЯМОЇ КИШКИ

КТ грудної клітки, живота і таза з контрастним посиленням використовується для визначення місцевого поширення пухлини та віддалених метастазів. Для локального стадіювання МРТ прямої кишки краща, ніж КТ. Це точний і відтворюваний метод, здатний оцінити прогностичні фактори (стадію пухлини і вузли, краї резекції і ураження вен за межами стінки), що мають значення у відборі пацієнтів для операції або неoad'ювантної терапії.^{76,80,83} Визначення стадії вузлів за допомогою МРТ можна порівняти з ендолюмінальним ультразвуковим дослідженням з середньою точністю 69 %⁸⁴. Цей ступінь невизначеності може стати проблемою при відборі пацієнтів для передопераційної променевої терапії.

2+
2++

Ендолюмінальне УЗД і МРТ відіграють взаємодоповнюючу роль в оцінці інвазії пухлини. У пацієнтів з ранніми пухлинами, які можуть отримати користь з локального висічення, ендолюмінальне УЗД може бути використане для оцінки ступеня проникнення пухлини у шари стінки прямої кишки⁸³⁻⁸⁶.

2+
2++

D У всіх пацієнтів з КРР стадія повинна визначатися за допомогою КТ грудної клітини, живота і таза з контрастним розширенням, якщо використання йодованого внутрішньовенного контрасту протипоказано.

C МРТ прямої кишки рекомендується для місцевого визначення стадії у пацієнтів з раком прямої кишки.

C Ендолюмінальне УЗД може відігравати допоміжну роль при МРТ визначенні стадії у хворих з раком прямої кишки ранніх стадій.

7.4. ПОЗИТРОННО-ЕМІСІЙНА ТОМОГРАФІЯ

Позитронно-емісійна томографія - комп'ютерна томографія (ПЕТ/КТ) є методом візуалізації, який накладає функціональні зображення, отримані за допомогою ПЕТ з анатомічними деталями, отриманими на КТ. Тому він може відобразити точний просторовий розподіл аномальної метаболічної активності в організмі.

Фтор-дезоксиглюкоза (ФДГ) є найчастіше використовуваним радіотрейсером позитронно-емісійної томографії і продемонстрував корисність в різних областях застосування в онкології, включаючи виявлення КРР. В даний час ПЕТ/КТ сканування не грає ніякої ролі в первинній діагностиці новоутворень товстої кишки, але рак товстої кишки може бути виявлений випадково на ПЕТ/КТ, виконуваної з інших показань⁸⁷. Застосування ПЕТ/КТ в моніторингу та прогнозуванні відповіді на терапію, особливо місцево-поширеного раку прямої кишки, знаходиться в стадії дослідження^{88, 89}.

2+
2++

Існує доказ на підтримку використання ФДГ ПЕТ/КТ усього тіла в наступних випадках:

- У хворих з печінковою недостатністю або з метастазами в легенях (як при первинному зверненні до лікаря, так і під час спостереження), які розглядаються на резекцію, ПЕТ/КТ повинна розглядатися до початку циторедуктивної хіміотерапії. Виявлення прихованих метастазів до резекції або хіміотерапії може зробити резекцію недоречною або може змінити лікування пацієнта⁹⁰⁻⁹³.

2+
2++
4
2-
3

- Для оцінки пацієнтів з підвищеним рівнем пухлинного маркера раково-ембріонального антигену (РЕА) з негативним або сумнівним результатом звичайного зображення^{93, 94}.

- В оцінці можливих тазових рецидивів і пресакральних мас після лікування^{93, 95}.

С У хворих з метастазами, які обмежують орган, печінку або легені (як при первинному зверненні до лікаря, так і під час спостереження), які розглядаються на резекцію, ПЕТ/КТ повинні розглядатися до початку циторедуктивної хіміотерапії. Виявлення прихованих метастазів до резекції або хіміотерапії може зробити резекцію недоречною або може змінити лікування пацієнта

Д ФДГ ПЕТ/КТ повинні застосовуватися в оцінці пацієнтів з підвищеним рівнем пухлинного маркера РЕА з негативним або сумнівним результатом звичайного зображення або в оцінці можливих тазових рецидивів пресакральних мас після лікування.

EARLY COLON CANCER: ESMO CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND FOLLOW-UP (2013)

Симптоми

Рак товстої кишки виникає із слизової оболонки кишечника, зазвичай росте в просвіт та/або поширюється на прилеглі органи. Симптоми пов'язані з відносно великими пухлинами та/або пізніми стадіями захворювання, як правило, не відносяться до раку товстої кишки. Зміна функції кишечника, загальні або локалізовані болі в животі, втрата ваги без інших конкретних причин, слабкість, дефіцит заліза і анемія є найбільш поширеними симптомами, які залежать від розташування і стадії первинної пухлини; вони асоціюються з поганим прогнозом і їх кількість (але не їх тривалість) обернено пропорційна виживаності [11]. Для оцінки точності діагностичних методів (чутливість, специфічність, а також позитивні і негативні показники) проводився систематичний огляд і мета-аналіз опублікованої літератури щодо прогнозування загальної поширеності раку кишечника в результаті виявлення передракової патології 6 % (95 % ДІ: від 5 % до 8 %) у > 19000 випадків, і тільки темно-червона ректальна кровотеча та маси в черевній порожнині мають специфічність > 95 %, тобто присутність саме цих ознак дає змогу поставити діагноз КРР [12]. Рак товстої кишки буває як множинний або синхронний (2,5 %) з ідентичними або різними гістологічними зразками та етапами розвитку.

Пацієнти з синхронною первинною пухлиною мають такий самий прогноз як пацієнти з раком прямої кишки в одному місці. Метахронні первинні пухлини виникають у ~ 3 % протягом 5 років після операції, також частота збільшується до 9 % після кількох десятиліть при довгостроковій виживаності.

Діагностичні втручання

Ендоскопічний метод є основним в діагностиці КРР, може виконуватися або сигмоїдоскопія (> 35 % пухлин розташовані в ректосигмовидній ділянці), або (переважно) тотальна колоноскопія. Переваг ендоскопії багато, наприклад визначення точної локалізації, можливість проведення біопсії ділянки ураження, виявлення (в подальшому) синхронних передракових або ракових уражень, а також видалення поліпів. Перед операцією, якщо повноцінна колоноскопія не може здійснюватися за будь-якої причини, товста кишка повинна бути візуалізована шляхом комбінованої обмеженої лівосторонньої колоноскопії з барієвою клізмою з метою дослідження проксимального відділу товстої кишки. Віртуальна колоноскопія або КТ колонографія ще не є стандартними методами діагностики, але є цінними інструментами для точного виявлення місця локалізації пухлини або для виявлення синхронного ураження та поліпів, ці методи потенційно корисні для пацієнтів, яким планується лапароскопічна резекція. У будь-якому випадку, якщо не проводилася раніше, повноцінна колоноскопія повинна здійснюватися протягом 3-6 місяців після операції [V, B].

Патогістологія

Стандартне заключення повинно включати: морфологічний опис зразка, вид хірургічного втручання, визначення локалізації і розміру пухлини, наявності або відсутності макроскопічної перфорації пухлини, гістологічний тип і клас, поширення пухлини на стінку кишечника і сусідні органи (T стадія), відстань від пухлини до краю резекції (проксимальна, дистальна і радіальна), наявність або відсутність пухлинних депозитів, лімфоваскулярна та/або периневральна інвазія, наявність метастазів, локалізація і кількість видалених регіонарних лімфатичних вузлів і їх інфільтрація пухлинними клітинами (N стадія) і, нарешті, можливе залучення інших органів (наприклад, печінки), якщо їх було видалено або виконано біопсію (M стадія) [13].

Патологічна стадія повинна бути встановлена відповідно до TNM класифікації 7-го видання Американського Об'єднаного комітету Раку (AJCC)/Союзу з міжнародного контролю над раком (UICC) (табл. 7).

Таблиця 7

Система класифікації TNM, AJCC/UICC, 7 видання

Первинна пухлина (T)	
TX	Первинна пухлина не може бути оцінена
T0	Немає доказів первинної пухлини
T _{is}	Карцинома in situ: внутрішньоепітеліальний рак або інвазія у власну пластинку (lamina propria) ^a
T1	Пухлина поширюється на підслизову оболонку
T2	Пухлина поширюється на власну м'язову оболонку
T3	Пухлина поширюється через м'язову оболонку у тканини, що оточують кишку
T4a	Пухлина поширюється на поверхню вісцеральної очеревини ^b
T4b	Пухлина безпосередньо поширюється на прилеглі органи або інші структури ^{b,c}
Регіональні лімфатичні вузли (N)^d	
NX	Регіональні лімфатичні вузли не можуть бути оцінені
N0	Відсутні регіональні метастази
N1	Метастази в 1-3 лімфовузлах
N1a	Метастази в 1 лімфовузли
N1b	Метастази в 2-3 лімфовузлах
N1c	Пухлинні депозити (сателіти) в субсерозній оболонці або тканинах, не покритих очеревиною
N2	Метастази в ≥ 4 регіонарних лімфатичних вузлах (а: 4-6, б: ≥ 7)
Віддалені метастази	
M0	Відсутність віддалених метастазів
M1	Віддалені метастази
M1a	Метастази, обмежені одним органом або ділянкою (наприклад, печінки, легені, яєчники, нерегіональні лімфовузли)

M1b	Метастази в більш ніж одній ділянці органу/або очеревини
------------	---

а) T_{is} включає пухлинні клітини, обмежені базальною мембраною залоз (внутрішньоепітеліальний) або власною пластинкою слизової оболонки (внутрішньо слизовий) без поширення через м'язову пластинку на підслизовий прошарок.

б) Безпосередня інвазія в T4 включає залучення інших органів та інших сегментів з товстої кишки в результаті прямого проростання через серозні оболонки, що підтверджується при мікроскопічному дослідженні (наприклад, поширення на сигмовидну кишку із карциноми сліпої кишки) або, у разі раку в заочеревинному або підочеревинному просторі, прямий вторгнення в інші органи або структури в силу розширення за межі м'язової оболонки (тобто пухлина на задній стінці низхідної ободової кишки поширюються на ліву нирку або бічні черевні стінки, або рак середнього та дистального відділу прямої кишки поширюється на простату, сім'яні пухирці, шийку матки або піхву).

в) Пухлина, яка щільно прилягає до інших органів або структур, макроскопічно класифікується як cT4b. Однак, якщо пухлина не виявляється в адгезії, мікроскопічно, класифікація повинна бути pT1-4a залежно від анатомічної глибини інвазії в стінку. Класифікації V і L слід використовувати для ідентифікації присутності або відсутності судинної або лімфатичної інвазії, тоді як PN сайт-специфічної фактор повинен бути використаний для визначення периневральної інвазії.

г) Пухлинні депозити (сателіти), тобто макроскопічні або мікроскопічні групи/вузлики в периколоректальній клітковині у зоні лімфатичного дренажу первинної пухлини без гістологічного підтвердження залишкового лімфатичного вузла може являти собою неперервну поширену з позасудинним поширенням (V1/2) або повністю заміщений лімфовузол (N1/2). Заміщені вузли повинні враховуватися окремо як позитивні вузли в N категорії, в той час як непервно поширена венозна інвазія повинна класифікуватися і враховуватися як специфічна категорія Пухлинний Депозит.

Таблиця 7
(продовження)

Стадія	T	N	M	Duke	MAC ^e
Анатомічна стадія/прогностичні групи					
0	T _{is}	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1-T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IVA	Будь-яка T	Будь-яка N	M1a	-	-
IVB	Будь-яка T	Будь-яка N	M1b	-	-

е) MAC це модифікована класифікація Astler-Coller. (Edge et al. [17]). Використовується з дозволу Американського об'єднаного комітету з раку (AJCC), Чикаго,

штат Іллінойс. Оригінальне джерело цього матеріалу AJCC Cancer Staging Handbook, 7th edition (2010), опубліковане у Springer Science and Business Media LLC, www.springer.com.

Коментар робочої групи

В даний час в лікувальних установах України використовується класифікація AJCC TNM 6 видання, затверджена МОЗ України. Для стадіювання КРР за системою TNM 7 видання в Україні на даний момент законодавча база відсутня.

Стадіювання

Після того, як діагностовано рак товстої кишки, необхідно проводити клінічне обстеження, лабораторні аналізи та інструментальний скринінг з метою виявлення або виключення метастазів. Клінічний огляд може показати спланхномегалію (гепатомегалію або лімфаденопатію), асцит і/або синхронні пухлини (головним чином у жінок: рак яєчників, ендометрію та молочної залози). Печінкові проби (ферменти) зазвичай отримують до операції і, навіть, якщо вони нормальні, з метою визначення метастазів може бути корисним проведення ультразвукового дослідження печінки і всієї черевної порожнини, але КТ-сканування, як правило, більш інформативне для визначення метастатичного поширення на печінку або виявлення ускладнень, пов'язаних з пухлиною (перфорація, свищі, непрохідність тощо) [V, B]. Проте, чутливість КТ для виявлення інвазії у очеревину є відносно низькою (залежить від розміру ураження). Магнітно-резонансна томографія може бути корисною при місцево-поширених пухлинах, а також при первинній діагностиці для оцінки печінкових метастазів у хворих, які раніше не лікувалися [14]. Клінічна перевага рутинної КТ грудної клітки є спірною і її використання не рекомендується [III, D]. Крім того, регулярне використання позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) з аналогом глюкози 18-фтор-2-дезоксид-глюкози (ФДГ-ПЕТ) не рекомендується під час первинного діагнозу, оскільки це не змінює підхід до лікування в переважній більшості пацієнтів [15].

Передопераційна оцінка онкомаркера у сироватці крові, раково-ембріонального антигена (РЕА), має значення для післяопераційного спостереження пацієнтів з КРР (або для використання в лікуванні метастатичного ураження), в той час як він має низьку прогностичну цінність для діагностики у безсимптомних пацієнтів через його відносно низьку чутливість і специфічність [16]. Рівень РЕА може мати прогностичне значення у передопераційній оцінці (> 5 нг/дл передбачає найгірший прогноз). Високі передопераційні значення, що не досягають норми через 1 місяць після хірургічної резекції, може вказувати на збереження хвороби.

Хірургічне стадіювання включає оцінку наявності метастазів у печінці, поширення пухлини у лімфатичні вузли і проростання пухлини через стінку кишечника на суміжні органи. Для адекватного рN-стадіювання, повинні бути розглянуті принаймні 12 лімфовузлів [17]. Це особливо важливо для визначення статусу II стадії, оскільки було виявлено, що прогноз пацієнта набагато кращий, якщо принаймні 12 лімфовузлів були вільні від пухлини. Це не зовсім ясно, однак, це важливо для результату оперативного втручання (резекція більшої кількості вузлів) або патогістологічного дослідження (виявлення більшої кількості вузлів і попередження неточної класифікації II стадії). Інтраопераційна ультразвукова

діагностика є більш точною для оцінки метастазів в печінці: приховані печінкові метастази можуть бути знайдені в 15 % пацієнтів, а в 5 % це поодинокі метастази, що можуть бути легко видалені.

Оцінка ризику

Хоча при раку товстої кишки дуже низький рівень виникнення місцевих уражень, системний рецидив захворювання після операції виникає часто і дуже часто є кінцевою причиною смерті. Прогноз раку товстої кишки, ймовірно, пов'язаний з особливостями стадіювання за класифікацією по системі TNM, включаючи ступінь проникнення пухлини через стінку кишечника, а також наявність або відсутність ураження лімфовузлів. Тим не менш, багато додаткових параметрів, таких як ступінь, лімфатична, венозна та периневральна інвазія, лімфоїдна запальна реакція і залучення у процес країв резекції, які відображаються у класифікації Dukes' TNM, мають значне прогностичне значення. Крім того, такі фактори, як p53, K-Ras і експресія BCL-2, TGF-альфа, EGFR, індекс проліферації і анеуплоїдія оцінюються окремо або у сукупності в умовах підвищеного ризику. Кишкова непрохідність і перфорація є клінічними показниками поганого прогнозу.

Підвищені рівні РЕА у сироватці крові перед початком лікування і/або карбогідрат-антиген 19-9 (CA 19-9) мають негативне прогностичне значення. Вік > 70 років не є протипоказанням для стандартної терапії; в цій популяції пацієнтів досягаються прийнятні рівні захворюваності та смертності, а також довгострокової виживаності. Деякі ретроспективні дослідження показали, що післяопераційне переливання крові може погіршити прогноз, але ці дані не були підтверджені великими мультицентричними, проспективними рандомізованими дослідженнями, які не продемонстрували жодних переваг аутологічних переливань крові порівняно з алогенними переливаннями [18].

Оцінка ризиків особливо важлива для того, щоб вирішити, коли запропонувати ад'ювантну терапію для конкретного пацієнта. Як відомо, ад'ювантна терапія є системним методом лікування, призначається після первинної резекції пухлини з метою зниження ризику рецидиву і смерті. Добре відомо, що при раку товстої кишки ад'ювантна терапія знижує ризик смерті: монотерапія 5-ФУ при II стадії на 3 %-5 %, а монотерапія фторпіримідином на 10 %-15 % при III стадії і плюс ще 4 %-5 % при поєднанні з оксаліплатином [I, A]. Кожен варіант лікування, в тому числі тільки спостереження, повинні бути ретельно обговорені з пацієнтом з урахуванням прогностичних факторів пухлинного ураження та непов'язаних з хворобою (наприклад, загальний стан, вік, супутні захворювання і т.д.) та вибір самого пацієнта.

Слід зазначити, що нема ніяких доказів щодо значення онкомаркерів у виявленні переваг ад'ювантної хіміотерапії для раннього КРР, і, отже, використання будь-якої прогностичної інформації на основі рівня онкомаркерів для ухвалення рішень не визначаються [IV, C].

Як правило, ад'ювантна терапія рекомендується для III стадії і групи пацієнтів «високого ризику» II стадії [A]. Перший висновок як визначити ризик. 5-річна виживаність після лише хірургічної резекції:

- I стадія: 85 %–95 %,
- II стадія: 60 %–80 %,
- III стадія: 30 %–60 %.

Багато параметрів відображають істотні відмінності в прогнозі в залежності від стадії, класифікації пухлини та інших біологічних характеристик, обговорюваних нижче.

Нещодавно було розглянуто кілька нових провісників, в тому числі нестабільність мікросателітів (MSI)/помилки репарації (MMR), делеція 18Q, K-Ras мутація, TP53, TGFBR2, DCC і експресія гена тимідилат-синтази.

Найбільш надійними факторами ризику в даний час є втрати алелі хромосоми 18Q (негативний для прогнозу) і MSI/MMR (позитивний для прогнозу). Зокрема, показники MSI/MMR можуть бути корисні для виявлення невеликої (10 % - 15 %) групи пацієнтів з II стадією, які мають дуже низький ризик рецидиву і в якій користь від хіміотерапії є дуже малоюмовірна. За цією прогностичною інформацією, визначення MSI/MMR не має користі для рекомендацій з прийняття рішення про лікування, відображаючи гетерогенність даних щодо потенційної прогностичної цінності [19-22]. У III стадії роль показників MSI/MMR не зовсім ясна: існують суперечливі дані про потенційну користь монотерапії 5-ФУ в давніших дослідженнях і в більш пізніх аналізах [23], в той самий, нема переконливих даних щодо оксаліплатину. Таким чином, MSI/MMR не потребує визначення, якщо планується комбінація оксаліплатину [IV, D].

Згідно загального консенсусного рішення пацієнти зі II стадією відносяться до групи високого ризику, якщо вони мають щонайменше одну з наступних клінічних ознак: відбір проб <12 лімфатичних вузлів; погано диференційовані пухлини; судинну, лімфатичну або периневральну інвазію; наявність пухлини з кишковою обструкцією або перфорацією і стадією pT4 [II].

Під час оцінки ризиків, необхідно інтегрувати всі відомі прогностичні фактори, пов'язані з пухлинами, починаючи від стадії і ступеня, а звідси грубу оцінку шансів рецидиву. Наприклад, пацієнт з аденокарциномою G3 II стадії з інвазією у кровоносні судини, наявність підозрілої пухлини і високої індекс маркування тимідину, швидше за все, мають > 70 % шансів рецидиву, що набагато більш високий у порівнянні з іншим пацієнтом з стадією IIIA G1, але за протилежними патологічними і біологічними параметрами.

Іншою важливою проблемою є прийняття рішення, враховуючи клінічні характеристики кожного окремого пацієнта. У цьому контексті найбільш обговорюваним питанням є вплив віку на прийняття рішень.

Середній вік пацієнтів з КРР 72 роки, в той час як середній вік пацієнтів у клінічних випробуваннях становить 63 роки і < 10 % пацієнти > 70 років. Стикаючись з літніми пацієнтами (> 70 років) з віддаленим високим ризиком КРР, треба мати на увазі, що:

I. Середня тривалість життя 70-річної здорової людини складає ~ 8 років для чоловіків і 14 років для жінок;

II. Токсичність хіміотерапії молодше і старше 70 років подібна [II];

III. Ефективність ад'ювантної терапії подібна у літніх людей порівняно із загальним населенням [II];

IV. Дані зі спільного аналізу показують, що пацієнти > 70 років не можуть отримати значну користь від ад'ювантної терапії на основі комбінації оксаліплатину. Тим не менш, вони можуть мати аналогічну користь, як і більш молоді пацієнти від хіміотерапії на основі 5-ФУ [24]. Аналіз досліджень MOSAIC також підтверджує, що пацієнти старше 70 років не мають переваг від додавання оксаліплатину [25].

Нещодавно були розроблені номограми також доступні для КРР. Ці статистичні інструменти засновані на спробі об'єднати всі перевірені прогностичні фактори і вирахувати ризик 5- і 10-річної смертності якомога точніше [26].

RECTAL CANCER: ESMO CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND FOLLOW-UP (2013)

Діагностика та патологічна/молекулярна біологія

Діагноз ставлять на основі результатів пальцевого ректального дослідження, в тому числі жорсткої сігмоїдоскопії з біопсією для гістологічного обстеження. Новоутворення з дистального розширення ≤ 15 см від анусу (якщо судити за жорсткою сігмоїдоскопією) класифікуються як ректальні, а розташовані більш проксимальніше - як пухлини товстої кишки.

Більшість (95 %-98 %) аденокарцином зазвичай виникають з аденом. Більшість ректальних аденокарцином характеризуються хромосомною нестабільністю; нестабільність мікросателітів (МСН) дуже рідко (кілька відсотків). Приблизно одна третина пухлин прямої кишки пов'язані з аберрантним метилюванням ДНК. Існує декілька шляхів канцерогенезу, що лежать в основі розвитку раку прямої кишки, але WNT сигнальний шлях є найбільш важливим. Часто має місце мутація пухлинного супресору гена APC. Інактивація додаткових генів-супресорів пухлини P53 і TGF, а також активація онкогенів, таких як KRAS і PI3CA. BRAF мутації рідкісні при раку прямої кишки.

Стадіювання та оцінка ризику

Анамнез і фізикальне обстеження, загальний аналіз крові, печінкові та ниркові функціональні проби, визначення раково-ембріонального антигену, також необхідно проводити рентгенографію грудної клітки (як альтернативу комп'ютерній томографії (КТ)) і КТ або магнітно-резонансну томографію (МРТ) або УЗД печінки та черевної порожнини.

Ендоскопічна ректальна УЗД (ЕРУЗД) для самих ранніх пухлин (cT1-T2) або ректальна МРТ для всіх пухлин, у тому числі самих ранніх, потрібні для того, щоб вибрати пацієнтів для передопераційного лікування та визначити обсяг оперативного втручання [2, 3] [III, A]. Необхідно виконати передопераційну повну колоноскопію. Якщо пухлина спричинює обструкцію, рекомендується віртуальна колоноскопія або барієва клізма, щоб виключити подальші прояви (але регулярну колоноскопію слід проводити після підтвердження обструкції).

Вузлове стадіювання дуже ненадійне, навіть з використанням ЕРУЗД та МРТ. ЕРУЗД може надати додаткову інформацію на додаток до великих розмірів пухлини (що само по собі не дуже точно), округлість, нечіткість контурів і гіпоехогенна структура/гетерогенні включення.

Гістопатологічне обстеження повинно включати хірургічне взяття зразка з проксимальних, дистальних та прилеглих, а також регіонарних лімфатичних вузлів (рекомендується вивчити принаймні 12 вузлів). Патогістологічний стан прилеглого краю резекції є дуже важливим. Є невизначеність у тлумаченні цього і залишкової класифікації пухлин, і була запропонована розширена класифікація [4]. Більше того, слід оцінювати судинну і нервову інвазію [III, A].

Слід використовувати систему стадіювання TNM. У цих рекомендаціях використовується 7 видання (2010 р.), є кращим, хоча версія 5 видання досі використовується в деяких європейських країнах. Існує потреба в подальшій підкласифікації cT3, як зазначено в таблиці 8. Система TNM показана в таблиці 9, класифікація стадій у таблиці 10.

Таблиця 8

Діагностичне обстеження на початкових стадіях раку прямої кишки

Параметри	Метод вибору
Локалізація (відстань від ануса)	Пальпація Жорстка ректороманоскопія (гнучка ендоскопія)
Морфологічна верифікація	Біопсія
T-стадія рання	ЕРУЗД МРТ
проміжна/поширена	МРТ (ЕРУЗД)
Інфільтрація сфінктера	МРТ (ЕРУЗД, пальпація)
N-стадія	МРТ (КТ, ЕРУЗД)
M-стадія	КТ, МРТ (або УЗД) печінки/черевної порожнини КТ/Рентгенографія грудної клітки
Оцінка	Обговорення МДК

МРТ, магнітно-резонансна томографія; ЕРУЗД, ендоректальне УЗД; КТ, комп'ютерна томографія; МДК мультидисциплінарна команда. Методи позначені в дужках менш оптимальні.

Таблиця 9

TNM класифікація (версія 7, 2010) з підкласифікацією

TNM	Поширення
Tis	Карцинома in situ: внутрішньоепітеліальна або поширення на

	власну пластинку слизової оболонки
T1	Підслизове
T2	М'язове
T3	Підсерозне/періректальні тканини T3a ^a <1 mm T3b 1–5 mm T3c 5–15 mm T3d 15+ mm
T4	Перфорація вісцеральної очеревини (a) або поширення на інші органи (b) ^b
N1 N1a N1b N1c	Включені 1-3 лімфатичні вузли 1 лімфатичний вузол 2-3 лімфатичні вузли Невеликі включення в жировій клітковині
N2 N2a N2b	4 або більше регіональні вузли 4-6 лімфатичних вузлів 7 або більше лімфатичних вузлів
M1 M1a M1b	Віддалені метастази Один віддалений орган або група лімфатичних вузлів Більше ніж один орган або в очеревині

а) Ця підкласифікація, заснована на оцінці з використанням МРТ до початку лікування Рішення клінічно цінним, і використовується в цих рекомендацій. Це може бути використовується також в гістопатологічного класифікації, але не перевіряється, а не включена в будь-який з TNMversions (5-7).

б) Ця підкласифікація в TNM 6-7. Це було навпаки в TNM 5. Край CO, Берд DR, Комптон СС, ред. AJCC Рак Постановка Вручну. 7-е вид. Нью-Йорк, Нью-Йорк.: Springer, 2010. Використовується з дозволу американського Об'єднаного комітету раку (AJCC), Чикаго, Іллінойс. Оригінальне джерело цього матеріалу є AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition (2010), опубліковане у Springer Science and Business Media LLC, www.springer.com.

Таблиця 10

Групування стадій

I	T1-2, N0, M0
IIA	T3, N0, M0
IIB	T4a, N0, M0
IIC	T4b, N0, M0
IIIA	T1-2, N1/N1c, M0
IIIB	T1, N2a, M0
IIIC	T3-T4a, N1/N1c, M0
IIIA	T2-T3, N2a, M0
IIIB	T1-2, N2b, M0
IIIC	T4a, N2a, M0
IIIC	T3-4a, N2b, M0
IIIC	T4b, N1-2, M0

IVA	T1-4, N1-2, M1a
IVB	T1-4, N1-2, M1b

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY.: Springer, 2010. Використовується з дозволу American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. Оригінальне джерело цього матеріалу AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition (2010) published by Springer Science and Business Media LLC, www. springer.com.

Коментар робочої групи

В даний час в лікувальних установах України використовується класифікація AJCC TNM 6 видання, затверджена МОЗ України. Для стадіювання КРР за системою TNM 7 видання в Україні на даний момент законодавча база відсутня.

Пухлини T1 також можуть бути класифіковані відповідно до класифікації Haggitt, якщо рак розвивається з аденоми на ніжці і відповідно до системи Kikuchi, якщо з сидячої аденоми [5, 6] (табл. 11-12). Ці дві системи перекриваються. Рівень інвазії в підслизову (см) зумовлює ризик розвитку метастазів у лімфатичних вузлах і, отже, визначає тип оперативного втручання [7] [III, B]. Для того щоб полегшити процес стадіювання, ці невеликі ділянки ураження повинні бути прикріплені при направленні до патогістологічної лабораторії. Імуногістохімія корисна у виявленні МСН пухлин (хоча вони дуже рідко розвиваються у прямій кишці).

Таблиця 11

Підкласифікація Haggitt поліпозного раку T1 заснована на ступені інвазії в струму

Рівень	
0	Відсутність інвазивної карциноми
1	Інвазія в голівку поліпа
2	Інвазія в шийку
3	Інвазія в ніжку
4	Інвазія в основу

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY.: Springer, 2010. Використовується з дозволу American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. Оригінальне джерело цього матеріалу AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition (2010) published by Springer Science and Business Media LLC, www. springer.com.

Таблиця 12

Підкласифікація раку T1 заснована на глибині поширення в підслизовий шар

см	
1	Верхня третина
2	Середня третина

3	Нижня третина
---	---------------

Примітка: Рівні Haggitt в 1-3 відповідають см 1, рівень Haggitt в 4 може бути см 1-3.

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY.: Springer, 2010. Використовується з дозволу American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. Оригінальне джерело цього матеріалу AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition (2010) published by Springer Science and Business Media LLC, www.springer.com.

8. ХІРУРГІЯ

SIGN 126: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF COLORECTAL CANCER (2011)

8.1. ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНЕ ВИЗНАЧЕННЯ СТАДІЇ

Див розділ 7.3 з початкового визначення стадії

Важливим аспектом передопераційного стадіювання є повна візуалізація товстої кишки. Синхронний рак зустрічається у 5 % хворих, і його не легко виявити під час операції⁹⁶. Коли діагностовано рак, необхідно проведення повної колоноскопії, іригоскопії або КТ колонографії до операції там, де це можливо. Якщо це неможливо з причини непрохідності або інших надзвичайних станів, її необхідно виконувати, як тільки це стає можливим після резекції.

2+

С Необхідно проводити повне обстеження товстої кишки з застосуванням колоноскопії, КТ колонографії або іригоскопії у пацієнтів з колоректальним раком, за виключенням ургентних станів.

8.2. ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНА ПІДГОТОВКА

Пацієнти, яким виконують операцію з приводу КРР, піддаються ризику як венозної тромбоемболії, так і раневої інфекції. Тому рекомендується вжити профілактичних заходів, викладених у відповідних настановах SIGN^{97,98}. Кокранівський огляд, який включає 13 РКВ, дійшов висновку, що передопераційна механічна підготовка кишечника не приносить ніякої користі у планових операціях на товстому кишечнику, але рекомендується подальше обстеження пацієнтів з відновленням цілісності кишечника зі стратифікацією на операцію на товстій і прямій кишках⁹⁹. РКВ, обмежені плановими резекціями раку прямої кишки з відновленням цілісності, продемонстрували збільшення загальної та інфекційної захворюваності серед тих, у кого не було підготовки кишечника, що свідчить про те, що відновлювальна операція з приводу раку прямої кишки може потребувати передопераційної підготовки кишечника¹⁰⁰.

4

1⁺⁺1⁺

Д Пацієнтам, яким проводять операцію з приводу раку товстої кишки, необхідно провести:

- профілактику венозної тромбоемболії
- антибіотикопрофілактику, що складається з однієї дози антибіотиків, що охоплює аеробні і анаеробні інфекції, введеної протягом 30 хвилин після введення анестезії.

В **Передопераційна механічна підготовки кишечника рекомендується у пацієнтів, яким виконують відновлювальну резекцію прямої кишки.**

8.3. ПЕРІОПЕРАЦІЙНЕ ПЕРЕЛИВАННЯ КРОВІ

Виникла стурбованість щодо можливості підвищеного ризику рецидиву раку після періопераційного переливання крові¹⁰¹. Мета-аналіз трьох РКВ і двох когортних досліджень, в яких контрольним групам проводили переливання очищеної від лейкоцитів крові або аутологічної крові, не виявив суттєвої різниці в рецидиві раку. У зв'язку з невеликою кількістю пацієнтів, які брали участь у випробуваннях, мета-аналіз був недостатньо сильним, щоб виявити різницю меншу 20 % ризику. Нездатність цих досліджень виключити невеликий ефект має невелике значення, оскільки очищення крові від лейкоцитів для переливання стало універсальним у Великобританії¹⁰²

1+

В **Якщо пацієнт, якому проводять операцію з приводу КРР, вважається таким, що може потребувати переливання крові, воно не повинно відмінитися з причини можливого зв'язку з підвищеним ризиком рецидиву раку.**

8.4. МЕТОДИКИ ОПЕРАЦІЙ З ПРИВОДУ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ

8.4.1. РАК ПРЯМОЇ КИШКИ

Існує доказ з великих когортних досліджень з використанням історичних контролів, що застосування тотального мезоректального висічення (ТМВ) знижує ризик місцевих рецидивів після операції з приводу раку прямої кишки і покращує виживаність¹⁰³⁻¹⁰⁵. Це, мабуть, пов'язано з хорошим круговим видаленням пухлини. При передопераційній візуалізації, край кругової резекції визначається як відстань між лінією інвазії пухлини або будь-якого вузла/пухлини і прилеглою мезоректальною фасцією. Кругова дисекція, яка характеризує ТМВ, виключає природний ризик ураження лімфатичних вузлів, поки краї більше 1 мм. Цей край кругової резекції є незалежним фактором ризику розвитку віддалених метастазів, і смерть і може бути точно спрогнозованою на МРТ^{80,106}. Малоймовірно, що пухлини верхньої частини прямої кишки виграють від загального видалення мезоректуму при умові, що застосовується принцип ретельного видалення в площині безпосередньо за мезоректумом¹⁰⁷. Низький анастомоз, необхідний при ТМВ, призводить до гіршої функції, ніж вищий анастомоз, і його слід уникати, крім випадків, коли це призводить до компрометації адекватного мезоректального видалення¹⁰⁸. Важливо також збереження вегетативних нервів в області таза, щоб мінімізувати дисфункцію сечового міхура і статеву дисфункцію.¹⁰⁹

2+
2++
4

Велике когортне дослідження показало, що у пацієнтів, які перенесли черевно-промежинне видалення прямої кишки, а не передню резекцію, з

більшою ймовірністю розвинуться локальні рецидиви після операції, і що це пов'язується з високою ймовірністю ураження кругових країв¹¹⁰. Недавно розроблена методика екстраліваторного черевно-промежинного видалення, яка дає циліндричний зразок резекції, асоціюється з нижчим рівнем ураження кругових країв, ніж традиційний підхід і тому, ймовірно, буде асоціюватися зі зниженням локальних рецидивів^{111,112}.

2+

С Мезоректальне видалення рекомендується при раку прямої кишки, коли пацієнт не підходить для радикальної операції. Мезоректальне видалення повинно бути тотальним при пухлинах середньої та нижньої третини прямої кишки; слід проявляти обережність, щоб зберегти вегетативні нерви таза там, де це можливо без впливу на чистоту видалення пухлини.

С Коли потребується черевно-промежинна екстирпація прямої кишки з приводу дуже низько локалізованого раку прямої кишки, який не може бути адекватно видалений ТМВ, то рекомендується екстралеваторний підхід до видалення прямої кишки.

Екстралеваторна черевно-промежинна екстирпація прямої кишки призводить до великих дефектів промежини, які складно закрити, тому необхідно розглядати залучення пластичних хірургів.

8.4.2. РАК ТОВСТОЇ КИШКИ

Когортне дослідження використання повної екстирпації брижі ободової кишки і центральна перев'язка судин товстої кишки при лікуванні пацієнтів з раком товстої кишки показало зниження ризику локального рецидиву і поліпшення виживаності в порівнянні з історичними контролями¹¹³. Крім того, порівняння цього методу, використовуваного в німецькій лікарні, із звичайною методикою, використовуваною в Лідсі, продемонструвало значно більшу кількість видалених лімфатичних вузлів і більше мезоректальної тканини¹¹⁴. Ретроспективне дослідження також показало, що повне видалення брижі ободової кишки може асоціюватися з кращою загальною виживаністю, зокрема, при раку III стадії¹¹⁵.

2+

2-

С Лікувати рак товстої кишки рекомендується радикальною операцією з повним видаленням брижі ободової кишки і селективної перев'язки судин товстої кишки.

8.4.3. АНАСТОМОЗИ

Неспроможність анастомозу є важливим і потенційно смертельним ускладненням операції з приводу КРР, тому необхідно вжити заходів, щоб мінімізувати це. Немає високоякісних доказів на підтримку будь-якої конкретної техніки, але мета-аналіз показав, що єдина різниця між анастомозом з ручним зшиванням і степлерним зшиванням – це троти

1++

підвищений ризик розвитку стриктур анастомозу при степлерному зшиванні¹¹⁶.

Фактори ризику неспроможності анастомозу добре відомі і включають чоловічу стать, вік та ожиріння, а при передній резекції неспроможність анастомозу збільшується з низьким анастомозом (< 5 см від аноректального з'єднання).¹¹⁷

Результати з трьох мета-аналізів і систематичного огляду показують, що після низької передньої резекції, припинення функціонування стоми знижує ризик клінічної неспроможності анастомозу і повернення до операційної^{118,121}. Жодного чіткого висновку не можна зробити щодо впливу на післяопераційну смертність і немає достатньо високоякісних доказів, щоб рекомендувати припинення функціонування колостоми або ілеостомії.

Ще одним недоліком низького анастомозу є погана функція, і є хороші докази РКВ на підтримку використання резервуару товстої кишки в цій ситуації.¹²²⁻¹²⁴

C При низькому ректальному анастомозі слід розглядати нефункціонуючу стому

C При низькому ректальному анастомозі після тотальної мезоректальної екстирпації слід розглянути формування товстокишкового резервуару.

Не всі пацієнти будуть мати користь від низького ректального анастомозу і, якщо пацієнт вважає, що він буде мати неприйнятний ризик неспроможності або поганої функції анастомозу, тоді застосовується постійна колостома.

B Після накладання низького ректального анастомозу (тобто після ТМВ) має бути сформована нефункціонуюча стома, крім випадків, коли є вагомі причини не робити цього.

Нефункціонуюча стома, ймовірно, буде ефективною тільки тоді, коли у пацієнта проведена повна передопераційна підготовка кишечника.

8.5. ЛОКАЛЬНЕ ВИДАЛЕННЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ

Деякі типи раку прямої кишки технічно піддаються локальному видаленню, і є докази з двох рандомізованих випробувань, що таке видалення асоціюється з меншою захворюваністю, ніж з радикальними операціями^{125,126}. Існують також докази нерандомізованих випробувань, що локальне видалення

асоціюється з вищим рівнем локальних рецидивів, ніж радикальні операції, мабуть через залишкову пухлину в лімфатичних вузлах¹²⁷.

Ад'ювантна променева і хіміотерапія можуть знизити рівень локальних рецидивів, але надійні і широко визнані режими ще не розроблені.¹²⁷ Часто вважається, що пухлини T1 (з найменшим локальним поширенням), підходять для локального видалення, але слід підкреслити, що широке ураження підслизової асоціюється з 17 % ураженням лімфатичних вузлів. Мінімальне ураження підслизової (пухлини T1 1 см), асоціюється з мінімальним ризиком ураження лімфатичних вузлів.¹²⁸ Пухлини товстої (і деякі прямої) кишки можуть бути видалені колоноскопичною поліпектомією (поліпозний рак), і когортні дослідження показують, що такі ураження не потребують ще однієї операції, якщо немає гістопатологічного підтвердження наявності пухлини на краях (неповне видалення), лімфоваскулярної інвазії або якщо інвазивна пухлина погано диференційована^{129,130}.

2+
4

В даний час не представляється можливим визначити підгрупи хворих на рак прямої кишки, у яких ураження регіонарних лімфатичних вузлів може бути повністю виключеним, щоб беззастережно рекомендувати локальне видалення, хоча пухлини T1 1 см можуть бути придатними для цього.

С Відносний ризик оперативної захворюваності і рецидивів повинен бути ретельно зважений і в повній мірі пояснений пацієнтові, щоб прийняти обґрунтоване рішення щодо локального видалення і раку прямої кишки.

С Подальша операція з приводу раку поліпа на ніжці показана, якщо:

- існує гістологічне підтвердження того, що пухлина біля або в межах 1 мм від краю резекції;
- є лімфоваскулярна інвазія;
- інвазивна пухлина погано диференційована.

8.6. ЛАПАРОСКОПІЧНА ОПЕРАЦІЯ З ПРИВОДУ РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ

Два систематичних огляди, які охоплюють дослідження до 2008 року, не показують істотних відмінностей з точки зору результату при порівнянні виживаності після лапароскопічної і відкритої колоректальної резекції. Немає ніякої різниці в операційній смертності або рецидивах на місці первинної пухлини. Три РКВ з видалення раку прямої кишки, виконуваних лапароскопічно, повідомляють про меншу втрату крові і більшу кількість видалених лімфатичних вузлів у порівнянні з відкритою ТМВ^{131,132}. Одне РКВ показало більш високий показник переходу в T4 пухлини. Немає ніякої різниці в трьох- і п'ятирічній виживаності, пов'язаної з цим захворюванням^{131,132}.

1+
1++

A Для резекції товстої кишки можуть бути запропонована лапароскопічна або відкрита операція.

8.7. ЛІКУВАННЯ ЗЛОЯКІСНОЇ КИШКОВОЇ НЕПРОХІДНОСТІ

При підозрі на наявність механічної кишкової непрохідності застосування клізми з розчином у воді контрастом перед операцією може підтвердити це і дозволить уникнути оперативного втручання з приводу псевдонепрохідності.¹³³ КТ черевної порожнини також може бути використане з цією метою, хоча надійної доказової бази з цього питання немає.

2+

C Механічну кишкову непрохідність слід відрізнити від псевдонепрохідності передопераційно.

Існує доказ того, що у пацієнтів, які підходять для хірургічного втручання, а також при достатньому досвіді хірурга, ймовірно видалити пухлину при першій операції¹³⁴. Якщо здійснюється первинна резекція, ймовірно негайне поновлення цілісності кишечника, знову ж таки у відповідних пацієнтів і при відповідному досвіді хірурга, є докази з рандомізованих досліджень, що резекції сегментів переважніші порівняно з субтотальною колектомією щодо результатів функції¹³⁵.

1++

2+

C Пацієнтів зі злоякісною обструкцією товстої кишки слід розглядати щодо негайної резекції.

A Якщо негайне відновлення після резекції вважається можливим, сегментарна резекція є переважнішою при лівосторонніх пухлинах.

Систематичний огляд 2007 року показав, що застосування металевих стентів, здатних саморозширюватися є одночасно безпечним і ефективним методом для зняття лівобічної злоякісної обструкції товстого кишечника¹³⁶. З тих пір два РКВ було закрито передчасно через перфорацію товстої кишки, викликану стентуванням^{137,138}. Одним з таких досліджень було дослідження у пацієнтів з хворобою IV стадії і було припущення, що стентування може бути небезпечним у пацієнтів, які отримують хіміотерапію. Інше випробування було закрито, тому що дві перфорації товстої кишки, безпосередньо пов'язані з установкою стента, сталися у 30 рандомізованих пацієнтів. Проте, є РКВ зі стентування товстої кишки, в якості моста до операції порівняно з невідкладною операцією з приводу злоякісної обструкції товстої кишки¹³⁹.

2+

B При наявності обладнання і коштів стентування товстої кишки може розглядатися для паліативного лікування пацієнтів з обструктивним раком товстої кишки, тобто у тих, хто не підходить для негайної резекції або у пацієнтів з прогресуючим захворюванням. Ризик перфорації товстої необхідно мати на увазі.

- ☑ Стентування в якості моста до операції у пацієнтів, придатних для негайної резекції, повинно виконуватися тільки в рамках РКВ.

8.8. ХІРУРГІЯ ПІЗНІХ СТАДІЙ ЗАХВОРЮВАННЯ

Є докази з когортних досліджень з історичними контролями, що виживаність може бути поліпшена шляхом резекції технічно придатних метастазів печінки¹⁴⁰ і це також може стосуватися резекції легені¹⁴¹. In situ абляція метастазів у печінці, не придатних для резекції, також можлива, але користь менш зрозуміла¹⁴¹. Такий підхід може бути використаний при захворюванні легені¹⁴². 4
2+

У пацієнтів з місцево поширеним первинним або рецидивом захворювання хірургічне видалення пропонує єдиний шанс на одужання, але на якість життя можуть негативно вплинути невідповідні спроби під час резекції¹⁴³. При неоперабельних захворюваннях такі втручання, як стентування або лазерна абляція можуть бути корисним паліативним втручанням¹⁴⁴. 4

D У пацієнтів з метастазами в печінку і в легені слід розглядати питання про резекцію або, в разі захворювання печінки, in situ абляцію.

D У пацієнтів з поширеним або місцевим рецидивом захворювання, серйозна увага має бути приділена хірургічному видаленню або паліативним інтралюмінальним процедурам.

8.9. СПЕЦІАЛІЗАЦІЯ І РОБОЧЕ НАВАНТАЖЕННЯ В ХІРУРГІЇ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ

Існує доказ з когортних досліджень та історичних контролів, що захворюваність і виживаність залежать від хірурга лікарні і його навантаження, але доказів недостатньо, щоб рекомендувати конкретний річний обсяг роботи¹⁴⁵. Докази з Північної Америки, де є специфічна акредитація з КРР, свідчать про кращі результати спеціалістів¹⁴⁶, а дані з Європи переконливо демонструють кращі результати після проходження спеціалізації з хірургії раку прямої кишки¹⁰⁴. 2++

B Операції з приводу раку прямої кишки повинні виконуватися тільки спеціально підготовленими хірургами, чия робота проходить аудит. Операції з приводу низького ректального раку повинні виконуватися тільки спеціалістами, підготовленими виконувати ТМВ.

9. ПАТОГІСТОЛОГІЯ

Патологічне дослідження зразка резекції має першорядне значення у визначенні прогнозу і необхідності ад'ювантної терапії.

Є належні докази того, що встановлення стадії визначає тих пацієнтів, які могли б отримати користь від ад'ювантної хіміотерапії, а також кругова резекція країв дозволяє відібрати хворих на рак прямої кишки, які можуть отримати користь від післяопераційної променевої терапії (див. розділ 10).

9.1. ВАЖЛИВІ ПАТОГІСТОЛОГІЧНІ ПАРАМЕТРИ ПРИ КРР

Зразки резекції раку прямої кишки повинні бути ретельно підготовлені та видалені, щоб отримати точну оцінку важливих прогностичних параметрів. Когортні дослідження показали, що стадія пухлини (класифікація Д'юка або TNM (пухлина, вузли, метастази) (див. Додаток 1) є важливим прогностичним параметром. Наявність чіткої інвазії судин поза стінкою кишечника (оцінюється за даними рутинного забарвлення препаратів гематоксилином і еозином) є ще одним несприятливим параметром, який корелює з розвитком метастазів у печінку.^{154, 155} Виразкові ураження очеревини, які визначаються наявністю пухлинних клітин безпосередньо на поверхні, є ще одним важливим мікроскопічним індикатором поганого результату.^{154, 156} Проблеми, пов'язані з раком прямої кишки, самі по собі полягають у тому, що більша частина прямої кишки знаходиться у межах м'яких тканини тазу. Зараз визнано, що локальний рецидив раку прямої кишки може бути точно спрогнозований патологічною оцінкою ураження навколишніх країв, при цих пухлинах.

2⁺⁺
2⁺

В Патологічні висновки стосовно зразків резекції КРР повинні містити наступну інформацію:

- диференціація пухлини
- стадія (за Д'юком і TNM)
- краї (черевні і кругові краї резекції)
- інвазія судин поза стінками

В ідеалі зразки повинні бути отримані в лабораторії ще свіжими і відкритими з обох кінців, а не через усю пухлину. Черевні та/або окружні поля відмічені чорнилом і кишечник фіксується протягом принаймні 48 годин. Область пухлини розглядається посеційно 5 мм поперечними зрізами, щоб забезпечити оптимальну оцінку глибини інвазії та країв. Зазвичай беруться чотири блоки пухлини для мікроскопії. Жир ретельно відсікається, щоб відкрити всі лімфатичні вузли¹⁵⁶.

З приводу раку прямої кишки повинні бути зроблені коментарі щодо якості хірургічного мезоректального видалення і щодо ураження пухлиною переднього квадранту, що знаходиться нижче очеревинної складки.

9.2. ВИСНОВКИ ПРИ КРР

Дослідження показали, що формальні форми значно збільшують кількість даних включених у патологічні висновки за зразками резекції КРР.^{149,150}

1⁺
2⁺

В Усі висновки за зразками КРР повинні бути зроблені або доповнені відповідно до мінімального набору даних Королівського коледжу патологів.

10. ХІМІОТЕРАПІЯ ТА ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ

10.1. АД'ЮВАНТНА ХІМІОТЕРАПІЯ

10.1.1. СТАДІЯ ІІ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ (Т1-4 N0 M0)

Широкий спектр прогностичних факторів впливає на результат у пацієнтів з КРР ІІ стадії. Не ясно, чи самотійно ці фактори більш інформативні, ніж ретельне вивчення клінічних змінних (вік, пухлина, супутні захворювання, тощо) і патологічних змінних (Т стадія, N стадія операційних країв, ступень диференціювання пухлини, кількість відновлених вузлів, кількість уражених вузлів, інвазія позастіночних судин)^{151,152} 3

Виявлені докази були недостатньої якості, щоб визначити, чи використання будь-якого нового прогностичного або провісного маркера допоможе у прийнятті рішень у цієї групи пацієнтів. Рішення про те, чи використовувати або не використовувати ад'ювантну хіміотерапію у пацієнтів з КРР ІІ стадії повинно засновуватися на розгляді балансу між конкуруючими ризиками: підвищеним ризиком захворюваності, пов'язаної з лікуванням, і смертності, пов'язаної зі збільшенням віку і супутніх захворювань і підвищеного ризику рецидиву, пов'язаного з наявністю захворювання Т4, пухлини високого ступеня злоякісності або інвазією позастінкових судин.

Коментар робочої групи:

Згідно з клінічними рекомендаціями NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer. Version 3.2015, ад'ювантної хіміотерапії потребує категорія пацієнтів із ІІ стадією захворювання, що мають фактори несприятливого прогнозу, до яких відносяться наступні: дослідження <12 лімфатичних вузлів у видаленому макропрепараті, низькодиференційовані пухлини (за виключенням пацієнтів із високим рівнем мікросателітної нестабільності, інвазія у судини мікроциркуляторного русла або лімфоваскулярна інвазія, периневрально інвазія, ускладнений перебіг колоректального раку – маніфестація гострою кишковою непрохідністю, перфорацією пухлини, перитонітом, кишковою кровотечею, позитивні або недостатня відстань краю резекції¹. Слід враховувати вплив супутніх захворювань та вік пацієнта для прогнозування очікуваної тривалості життя та виключення можливої шкоди ад'ювантної хіміотерапії. Всім пацієнтам із ІІ стадією захворювання слід проводити визначення мікросателітної нестабільності, оскільки пацієнти із високим рівнем мають більш сприятливий прогноз, на який не впливатиме призначення препаратів 5-фторурацилу². Пероральні фторпіримідини (капецитабін) демонструють таку саму ефективність, як і болюсне введення 5-фторурацилу³. Перевага додавання оксаліплатину в схему ад'ювантної хіміотерапії пацієнтам із ІІ стадією не доведена⁴. Схема FOLFOX-6 рекомендована пацієнтам із ІІ стадією, що мають сильні фактори ризику, місцеве поширення первинної пухлини⁵. Не доведена ефективність додавання оксаліплатину в схему ад'ювантної хіміотерапії пацієнтам із ІІ стадією у віці 70 років та більше⁶. Бевацизумаб, цетуксимаб та іринотекан не

мають використовуватись в першій лінії ад'ювантної хіміотерапії у пацієнтів із II та III стадією за межами клінічного дослідження.

¹ Schrag D, Rifas-Shiman S, Saltz L, Bach PB, Begg CB. Adjuvant chemotherapy use for Medicare beneficiaries with stage II colon cancer. *J Clin Oncol.* 2002 Oct 1; 20(19):3999-4005.

² O'Connor ES, Greenblatt DY, LoConte NK, Gangnon RE, Liou JI, Heise CP, Smith MA. Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer with poor prognostic features. *J Clin Oncol.* 2011 Sep 1; 29(25):3381-8.

³ Meropol NJ. Ongoing challenge of stage II colon cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Sep 1; 29(25):3346-8.

⁴ Tournigand C, André T, Bonnetain F, Chibaudel B, Lledo G, Hickish T, Tabernero J, Boni C, Bachet JB, Teixeira L, de Gramont A. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. *J Clin Oncol.* 2012 Sep 20; 30(27):3353-60.

⁵ Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, Kuebler JP, Colangelo LH, Petrelli NJ, Wolmark N. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol.* 2011 Oct 1; 29(28):3768-74.

⁶ Love N, Bylund C, Meropol NJ, Marshall JL, Curley SA, Ellis LM (2007) How well do we communicate with patients concerning adjuvant systemic therapy? A survey of 150 colorectal cancer survivors. *J Clin Oncol* 25:4020 2007

10.1.2. СТАДІЯ III КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ (T1-4 N1, 2 M0)

Докази з рандомізованих випробувань і систематичних оглядів показують, що принаймні у пацієнтів віком до 75 років ад'ювантна хіміотерапія з приводу III стадії КРР покращує виживаність¹⁵³⁻¹⁶¹. У більш молодих пацієнтів схеми комбінації оксаліплатину з інгібіторами тимідилатсинтази (TS) (капецитабін, 5-фторурацил/фолієва кислота) можуть бути більш ефективними, ніж лише інгібітори TS¹⁶². Комбіноване лікування є більш токсичним, ніж лікування тільки інгібіторами TS, тому це слід враховувати при оцінці будь-якої відносної переваги, яку воно надає.

1⁺⁺1⁺

Коментар робочої групи:

Відповідно до рекомендацій *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer. Version 3.2015* схема FOLFOX-6 є більш ефективною в ад'ювантній хіміотерапії пацієнтів із III стадією в порівнянні із схемою Мейо (5-фторурацил/лейковорин)¹. Схема CapeOX (оксаліплатин/капецитабін) є більш ефективною в ад'ювантній хіміотерапії пацієнтів із III стадією в порівнянні із схемою Мейо (5-фторурацил/лейковорин), однак немає переваги перед схемою FOLFOX-6. Схема FLOX виступає ефективною альтернативою схемам FOLFOX-6 та CapeOX, але не переважає їх за ефективністю². За рекомендаціями NCCN тривалість проведення ад'ювантної хіміотерапії 6 місяців.

¹ Benson AB 3rd, Hamilton SR. Path toward prognostication and prediction: an evolving matrix. *J Clin Oncol.* 2011 Dec 10; 29(35):4599-601. doi: 10.1200/JCO.2011.37.8646. Epub 2011 Nov 7.

² Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, Hamilton SR, Laurent-Puig P, Gryfe R, Shepherd LE, Tu D, Redston M, Gallinger SN Tumor microsatellite-instability

status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. Engl J Med. 2003 Jul 17;349(3):247-57.

A **Усі пацієнти з III стадією раку товстої кишки повинні розглядатися на отримання ад'ювантної хіміотерапії.**

- Рішення щодо ад'ювантної терапії у пацієнтів віком понад 75 років з III стадією раку прямої кишки повинно ґрунтуватися на балансі між ризиком і потенційною користю від лікування. Біологічний вік може бути більш важливим, ніж хронологічний вік в прийнятті цих рішень.

10.2. ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З МЕТАСТАТИЧНИМ КОЛОРЕКТАЛЬНИМ РАКОМ

- Оптимальна стратегія лікування пацієнтів з метастатичним колоректальним раком повинна визначатися після обговорення на засіданні мультидисциплінарної команди і залежати від локалізації і ступеня поширеності метастазів, загального стану, функції органів і супутніх захворювань пацієнта.

10.2.1. РЕЗЕКТАБЕЛЬНІ МЕТАСТАЗИ В ПЕЧІНКУ

Пацієнтам з метастазами тільки в печінку повне хірургічне видалення пропонує найкращі шанси довготривалої виживаності (> 30 % у деяких серіях)¹⁶³. Деякі дослідження показали, що одужання можливе в цій групі населення. Критерієм для визначення придатності пацієнтів до резекції є ймовірність досягнення повної резекції усієї пухлини з негативними операційними краями при збереженні адекватного резерву печінки¹⁶³.

4

Є дані про те, що у хворих з резектабельними метастазами в печінку періопераційний режим хіміотерапії фторурацилом (5-ФУ)/лейковорином/оксаліплатином покращує виживаність без прогресування захворювання на 7-8 % на третьому році в порівнянні лише з резекцією¹⁶³.

4

- Всі пацієнти з метастазами тільки в печінку повинні обговорюватися на нараді мультидисциплінарної команди, яка включає хірурга з лікування печінки, щоб визначити резектабельність.

D Хірургічна резекція повинна розглядатися у всіх пацієнтів з операбельними метастазами в печінку.

D Пацієнти з резектабельними метастазами в печінку повинні бути розглянуті щодо періопераційної хіміотерапії з застосуванням комбінації оксаліплатину і 5-фторурацилу/лейковорину впродовж шести місяців.

MANAGING SYNCHRONOUS LIVER METASTASES FROM COLORECTAL CANCER: A MULTIDISCIPLINARY INTERNATIONAL CONSENSUS

Синхронні колоректальні метастази (СКРМ) мають несприятливі мікробіологічні характеристики та очікувану виживаність у порівнянні з метакронними метастазами, особливо із пізніми метакронними метастазами.

Визначення СКРМ звучить як «синхронно виявлені метастази в печінку», тобто метастази виявлені до або під час діагностики первинної пухлини.

Ранні метакронні метастази - це ті, що виявлені в період від 0 до 12 місяців з моменту діагностики первинної пухлини.

Пізні метакронні метастази - це ті, що виявлені в період після 12 місяців з моменту діагностики первинної пухлини.

Всі пацієнти із резектабельними синхронними метастазами КРР підлягають передопераційній хіміотерапії протягом 2 місяців, післяопераційній хіміотерапії протягом 4 місяців. Вийнятками можуть бути випадки ускладнених первинних пухлин, виконання атипових резекцій, доопераційно недіагностованих метастазів при операціях з приводу первинної пухлини. Бажана тривалість периопераційної хіміотерапії при резектабельних синхронних метастазах КРР складає 6 місяців.

Оптимальними режимами хіміотерапії є FOLFOX, FOLFIRI в поєднанні з таргетними препаратами, FOLFOXIRI з/без таргетних препаратів. Використання таргетних препаратів у пацієнтів з резектабельними метастазами недоцільно у зв'язку з відсутністю доказів їх ефективності.

Оптимальним часом контролю для оцінки відповіді на хіміотерапію є кожні 2 місяці. Шість місяців – загальна тривалість периопераційної хіміотерапії.

Оцінка ефективності неоад'ювантного лікування (хіміотерапія з, або без, таргетних препаратів) може бути виконана шляхом вимірювання розмірів утворень, морфологічного дослідження та вивчення метаболічної активності. Зміна розмірів пухлини є основним показником при оцінці відповіді на хіміотерапію, але обмеження шкали RECIST примусили дослідників шукати альтернативні шляхи вивчення впливу хіміотерапії на розмір таргетних вогнищ та визначати нові критерії відповіді на лікування (такі як ранні зміни розмірів та глибина відповіді).

Виконання КТ необхідно проводити до та після введення контрасту. Недопустимим є виконання низькодозових КТ.

При первинно резектабельних СКРМП можливе виконання МРТ, відповідно до місцевих стандартів та досвіду.

ПЕТ-КТ може застосовуватись для виявлення позапечінкових метастазів, особливо у пацієнтів з рецидивом або великим пухлинним навантаженням, чи у пацієнтів яким планується складна резекція.

Хірургічне лікування первинної пухлини

Хірургічне лікування колоректального раку повинно здійснюватись фахівцем (хірург-онколог із достатнім досвідом оперативного лікування КРР).

Лапароскопчна хірургія може застосовуватись при лікуванні раку ободової та прямої кишок, з результатами аналогічними для відкритої хірургії, але її застосування

може бути обмежене, якщо пухлина місцево-поширена або проростає вісцеральну очеревину (T_{4a-b}).

Для пацієнтів з синхронними метастазами в печінку повинні застосовуватись доопераційна променева терапія середньо- та нижньоампулярного раку прямої кишки, але хіміотерапія залишається обов'язковою при лікуванні метастазів.

Коли і первинна пухлина і метастази є резектабельними, симультантне хірургічне лікування може застосовуватись в окремих випадках при обмеженій резекції печінки.

При нерезектабельних синхронних метастазах колоректального раку в печінку резекція безсимптомної первинної пухлини без резекції печінки є доцільною.

Всі пацієнти із резектабельними метастазами КРР підлягають первинним резекціям без проведення передопераційної хіміотерапії.

Основні аспекти хірургії печінки при СМКР

В деяких випадках можливе одномоментне хірургічне лікування резектабельних первинної пухлини і СКРМП.

Неоад'ювантна хіміотерапія проводиться для підвищення резектабельності метастазів печінки, та для мінімізації ризику їх прогресування і попередження виникнення нових метастазів.

Реверсивний підхід (печінка перша) може бути застосований після неоад'ювантної хіміотерапії при значному метастатичному ураженні і неможливості виконання комбінованої резекції.

Від резекції печінки не слід відмовлятися у пацієнтів із стабілізацією захворювання після хіміотерапії, за умови адекватного залишку печінкової паренхіми та зі збереженням кровопостачання.

Коментар робочої групи: співробітниками Національного інституту раку було узагальнено інформацію щодо найбільш застосованих резекційних оперативних втручань з приводу метастатичного колоректального раку із ураженням печінки. Дані наведено в таблиці 13:

Таблиця 13

Основні принципи хірургії печінки

«Золотий стандарт» - атипові резекції	сегмент-орієнтовані резекції	Гемігепатектомії			Комбіновані оперативні втручання		Трансплантація печінки	
		Розширені («великі») резекції печінки – 3 та більше секцій			Судини	Суміжні тканини та органи	Від живого донора	Трупна
		Методи модуляції залишку паренхіми						
		PVE	ALPPS	TACE				
		Методи контролю						
Волюметричні дослідження	Методи визначення обсягу функціонуючої паренхіми							

Особливі обставини хірургії печінки при мКРР	
1.	Лімфодисекція гепатодуоденальної зв'язки як опція;
2.	Резекції печінки при наявності метастатичного ураження легень;
3.	Резекції печінки при наявності позапечінкових метастатичних уражень;
4.	Резекції печінки на фоні прогресування під час доопераційної хіміотерапії

10.2.2. НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНІ МЕТАСТАЗИ В ПЕЧІНКУ

Більшість пацієнтів з метастатичним КРР мають нерезектабельні пухлини¹⁶³. В окремих випадках у пацієнтів зі значною відповіддю на хіміотерапію, призначену для зниження стадії, пухлини можуть бути перетворені з нерезектабельного в резектабельний стан¹⁶³. Важливим фактором є те, що хіміотерапевтичні схеми з іринотеканом і оксаліплатином можуть призвести до стеатогепатиту та синусоїдального ураження печінки відповідно, і як правило, рекомендується хірургічна переоцінка печінки приблизно через два-три місяці після початку хіміотерапії¹⁶³.

4

D Пацієнти з неоперабельними метастазами в печінці повинні бути розглянуті на хіміотерапію для зниження стадії з використанням комбінації оксаліплатину (або іринотекану) і 5-фторурацилу/лейковорину.

Селективна внутрішня променева терапія може продовжити час до прогресування метастазів у печінці у пацієнтів, які раніше отримували хіміотерапію. Подальші дослідження необхідні у пацієнтів, які не отримували хіміотерапію з приводу метастатичного КРР¹⁶⁴.

4

MANAGING SYNCHRONOUS LIVER METASTASES FROM COLORECTAL CANCER: A MULTIDISCIPLINARY INTERNATIONAL CONSENSUS

Пацієнти із нерезектабельними синхронними та метакронними метастазами КРР підлягають найбільш агресивним (в залежності від соматичного статусу) режимам хіміотерапії, метою якої є не тільки паліативна терапія, а і конверсія в резектабельний метастатичний процес. Оптимальними схемами 1-ї лінії хіміотерапії для пацієнтів із нерезектабельними метастазами (якщо очікується конверсія на резектабельні) є режими на основі оксаліплатину, іринотекану або оксаліплатину та іринотекану із додаванням таргетних препаратів (бевацизумаб, цетуксімаб).

При наявності безсимптомної первинної пухлини ободової кишки та синхронних нерезектабельних метастазах в печінку не відмічено переваг виживаності між проведенням доопераційної хіміотерапії та паліативним оперативним втручанням. Для безсимптомного раку прямої кишки існують інші підходи. В даному випадку рекомендовано розпочати лікування з короткого курсу (крупно-фракційної) променевої терапії з наступною хіміотерапією для зменшення метастазів в печінку з подальшим хірургічним лікуванням, або хіміотерапії, потім променевої терапії з проведенням у проміжку між опроміненням і видаленням

первинної пухлини резекції метастазів в печінку у випадку досягнення їх конверсії із нерезектабельних в резектабельні.

У випадках симптомного КРР із нерезектабельними метастазами в печінку стентування не рекомендується в більшості випадків у зв'язку з високим ризиком виникнення ускладнень (перфорація кишки, міграція стенту, кровотеча, больовий синдром та ін.). Хірургічне видалення первинної пухлини застосовується у випадках перфорації кишківника або при непрохідності, системна хіміотерапія використовується для зменшення як метастазів, так і первинної пухлини.

Таким чином, показаннями до резекції первинної пухлини є перфорація або кишкова непрохідність, з подальшою хіміотерапією і наступним видаленням метастазів в печінку, якщо досягається зменшення розмірів пухлини. Для пухлин з кровотечею, що викликає анемію, проводять індукційну хіміотерапію для зменшення первинної пухлини та віддалених метастазів, з подальшим хірургічним лікуванням (бажано реверсивний підхід).

10.2.2.1 ПАЦІЄНТИ ІЗ МЕТАСТАТИЧНИМ УРАЖЕННЯМ ЛЕГЕНЬ

Синхронні колоректальні метастази (СКРМ) мають несприятливі мікробіологічні характеристики та очікувану виживаність у порівнянні з метакронними метастазами, особливо із пізніми метакронними метастазами.

Визначення СКРМ звучить як «синхронно виявлені метастази в легені», тобто метастази виявлені до або під час діагностики первинної пухлини.

Ранні метакронні метастази - це ті, що виявлені в період від 0 до 12 місяців з моменту діагностики первинної пухлини.

Пізні метакронні метастази - це ті, що виявлені в період після 12 місяців з моменту діагностики первинної пухлини.

Всі пацієнти із резектабельними синхронними метастазами КРР підлягають передопераційній хіміотерапії протягом 2 місяців, післяопераційній хіміотерапії протягом 4 місяців. Виявляються випадки ускладнених первинних пухлин, виконання атипичних резекцій, доопераційно не діагностованих метастазів при операціях з приводу первинної пухлини (див. клінічний сценарій). Бажана тривалість періопераційної хіміотерапії при резектабельних синхронних метастазах КРР складає 6 місяців.

Оптимальними режимами хіміотерапії є FOLFOX, FOLFIRI в поєднанні з таргетними препаратами, FOLFOXIRI з/без таргетних препаратів. Використання таргетних препаратів у пацієнтів з резектабельними метастазами недоцільно у зв'язку з відсутністю доказів їх ефективності.

Оптимальним часом контролю для оцінки відповіді на хіміотерапію є кожні 2 місяці. Шість місяців – загальна тривалість періопераційної хіміотерапії.

Оцінка ефективності неoad'ювантного лікування (хіміотерапія з, або без, таргетних препаратів) може бути виконана шляхом вимірювання розмірів утворень, морфологічного дослідження та вивчення метаболічної активності. Зміна розмірів пухлини є основним показником при оцінці відповіді на хіміотерапію, але обмеження шкали RECIST примусили дослідників шукати альтернативні шляхи вивчення впливу хіміотерапії на розмір таргетних вогнищ та визначати нові критерії відповіді на лікування (такі як ранні зміни розмірів та глибина відповіді).

Виконання КТ необхідно проводити до та після введення контрасту. Недопустимим є виконання низькодозових КТ.

Хірургічне лікування первинної пухлини

Хірургічне лікування колоректального раку повинно здійснюватись фахівцем (хірург-онколог із достатнім досвідом оперативного лікування КРР).

Для пацієнтів з синхронними метастазами в легені хіміотерапія є основним лікуванням, для ліквідації первинної пухлини повинна застосовуватись ще і доопераційна променева терапія.

При нерезектабельних синхронних метастазах колоректального раку в легені може виконуватись резекція безсимптомної первинної пухлини без резекції легень.

Основні аспекти хірургії легень при СМКР

Неоад'ювантна хіміотерапія проводиться для підвищення резектабельності метастазів печінки, та для мінімізації ризику їх прогресування і попередження виникнення нових метастазів.

Реверсивний підхід (оперативне втручання на легенях перше) може бути застосований після неоад'ювантної хіміотерапії при значному метастатичному ураженні і неможливості виконання одночасної резекції.

Від резекції легень не слід відмовляти у пацієнтів із стабілізацією захворювання після хіміотерапії.

***Коментар робочої групи:** співробітниками Національного інституту раку узагальнено можливі варіанти резекційних оперативних втручань з приводу метастатичного колоректального раку із ураженням легень, результати наведено в таблиці 14:*

Таблиця 14

Основні принципи хірургії легень

«Золотий старндарт» - атипові резекції	сегмент-орієнтовані резекції	Пульмонектомія	Комбіновані оперативні втручання		Трансплантація легень	
		Лобектомія	Судини	Суміжні тканини та органи	Від живого донора	Трупна
		Білобектомія				
		Оперативні втручання на обох легенях				
Особливі обставини хірургії легень при мКРР						
<ol style="list-style-type: none"> 1. Лімфодисекція паратрахеальних та лімфовузлів кореня легені; 2. Резекції легені при наявності метастатичного ураження пеінки, виконується впершу чергу, а потім резекція печінки при не можливості одночасного видалення метастазів; 3. Резекції легень при наявності позплегеневих метастатичних уражень; 4. Резекції легені на фоні прогресування під час доопераційної хіміотерапії 						

Тактика лікування пацієнтів із синхронними нерезектабельними метастазами в легені такаж як у пацієнтів із синхронними нерезектабельними метастазами в печінку.

Всі пацієнти із резектабельними метакронними метастазами КРР в легені підлягають первинним резекціям без проведення передопераційної хіміотерапії. При наявності резектабельних метастазів в легені та печинці, виконується спершу резекція метастазів легені, а потім резекція печінки, якщо не можливе одночасне видалення метастазів.

10.2.3. ХІМІОТЕРАПІЯ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ

Докази з декількох систематичних оглядів підтвердили, що хіміотерапія покращує виживаність у пацієнтів з метастатичним КРР^{165,167}. Є різні активні препарати, які можуть бути використані як в комбінації (5-фторурацил/лейковорин, капецитабін, іринотекан, оксаліплатин, бевацизумаб, цетуксимаб), так і в якості монотерапії (5-ФУ/лейковорин, капецитабін, іринотекан, цетуксимаб, панітумумаб). Основу першої лінії хіміотерапії у хворих з метастатичним КРР складає фторпіримідин (капецитабін або 5-фторурацил/лейковорин). 1⁺⁺

Комбінована хіміотерапія з 5-ФУ/лейковорином/оксаліплатином або 5-ФУ/лейковорином/іринотеканом забезпечує більш високі показники виживаності без прогресування захворювання, ніж тільки 5-ФУ у пацієнтів з хорошим станом та функціями органів¹⁶⁸⁻¹⁷⁰. Ці комбінації мають подібну активність, але відрізняються токсичністю¹⁶⁷. Комбінація капецитабіну і оксаліплатину є альтернативою комбінації 5-ФУ/лейковорину/оксаліплатину з аналогічною дією та безпекою, хоча дані з мета-аналіз показують, що остання може мати трохи вищу швидкість відповіді¹⁷¹. 1⁺
1⁺⁺

Два РКВ показали, що комбінована хіміотерапія не є кращою, ніж послідовна хіміотерапія в плані загальної виживаності і тому послідовне лікування, починаючи з монотерапії 5-ФУ залишається допустимим варіантом у окремих пацієнтів¹⁷². 4

Загальний аналіз даних з семи ІІ фази РКВ КРР підтверджує кореляцію між збільшенням медіани виживаності і введенням всіх трьох цитотоксичних препаратів (5-ФУ/лейковорину, оксаліплатину, іринотекану)¹⁶³. 4

A Усі пацієнти з метастатичним КРР повинні розглядатися для проведення хіміотерапії.

A Комбіноване лікування з 5-FU/лейковорином/оксаліплатином або капецитабіном і оксаліплатином і 5-ФУ/лейковорином/іринотеканом є кращим варіантом у пацієнтів з хорошим станом і функціями органів.

Вибір хіміотерапії першої лінії у хворих з метастатичним КРР залежить від відповідності пацієнта, супутніх захворювань і основної мети

лікування.

Є мало якісних доказів з використання ралтітрекседу у пацієнтів з метастатичним КРР, хоча є дані з ад'ювантної терапії, а також з низки випробувань фази II пацієнтів з метастатазами, які свідчать про асоціацію між ралтітрекседом і збільшенням випадків токсичності та смертей, пов'язаних з лікуванням¹⁷³⁻¹⁷⁵. Проте, ралтітрексед може бути корисним в лікуванні пацієнтів з важкими формами ішемічної хвороби серця, оскільки, на відміну від інших режимів, не викликає спазму коронарних судин¹⁷⁶.

Коментар робочої групи:

Станом на 01.05.2016 лікарський засіб ралтітрексед в Україні не зареєстрований.

D Розгляньте ралтітрексед у пацієнтів з метастатичним КРР, які не переносять 5-ФУ і лейковорин, або яким ці ліки не підходять.

10.2.4. ХІМІОТЕРАПІЯ ДРУГОЇ ЛІНІЇ

Рішення, що стосуються терапії другої лінії у пацієнтів з метастатичним КРР залежать від симптомів пацієнта, загальної придатності і попередньої хіміотерапії. У пацієнтів з метастатичним КРР, які раніше отримували 5-ФУ, іринотекан збільшував загальну виживаність приблизно на два місяці порівняно з найкращою підтримуючою терапією^{170,177}. Симптоми, пов'язані з пухлиною, і виживаність без болю були значно кращими, хоча була відзначена вища частота нейтропенії, нудоти, блювання і діареї. Іринотекан також призводить до поліпшення загальної виживаності приблизно на два місяці в порівнянні з 5-ФУ. Іринотекан іноді використовується як частина комбінованої терапії другої лінії, але це нині неліцензійне застосування. Додавання оксаліплатину до 5-ФУ підвищує відповідь в порівнянні з монотерапією 5-ФУ у пацієнтів, які раніше отримували 5-FU/лейковорин/іринотекан¹⁷⁷.

A Другу лінію хіміотерапії слід розглядати у пацієнтів з метастатичним КРР з належним станом і адекватними функціями органів.

A Іринотекан необхідно застосовувати в якості терапії другої лінії після першої лінії оксаліплатину (або навпаки).

Вибір хіміотерапії другої лінії у пацієнтів з метастатичним КРР повинен залежати від відповідності пацієнта, супутніх захворювань і попередньої хіміотерапії.

10.2.5. БІОЛОГІЧНА ТЕРАПІЯ

Антитіло фактору росту ендотелію судин (ФРЕС), бевацизумаб, підвищує показники відповіді, виживаності без прогресування та загальної виживаності в першій лінії терапії в комбінації з 5-ФУ/лейковорином/іринотеканом і в комбінації лише з 5-ФУ, а також покращує виживаність без прогресування захворювання в комбінації з 5-фторурацілом/лейковорином/оксаліплатином в другій лінії терапії^{178,179}. Лікування бевацизумабом асоціюється з підвищеною токсичністю, включаючи ризик гіпертонії, протеїнурії, кровотеч, тромбоемболічних ускладнень або рідко перфорації ШКТ¹⁷⁹.

Хоча використання бевацизумабу асоціюється з поліпшенням результатів у пацієнтів з метастатичним КРР, в даний час цей препарат не рекомендується шотландським консорціумом лікарських засобів (див. розділ 14.4).

Антитіла рецепторів епідермального фактора росту (EGFR), цетуксимаб і панітумумаб, покращують виживаність хворих з хіміорезистентним метастатичним КРР¹⁸⁰⁻¹⁸². Дія обмежується пацієнтами з K-ras пухлинами дикого типу і значна кількість сучасної літератури демонструє, що пухлини, які мають мутацію в кодоні 12 або кодоні 13 гена K-ras нечутливі до інгібіторів EGFR.¹⁸¹

Хоча використання цетуксимабу або панітумумабу асоціюється з поліпшенням результатів, SMC в даний час не рекомендує їх застосування у хворих з хіміорефрактерним метастатичним колоректальним раком (див. розділ 14.4).

При використанні в першій лінії терапії у пацієнтів з метастатичним КРР цетуксимаб асоціюється з підвищенням частоти відповіді при додаванні до хіміотерапії. Дослідження CRYSTAL показало, що виживаність без прогресування та загальна виживаність пацієнтів з пухлинами K-ras дикого типу збільшується, коли вони отримували цетуксимаб на додаток до 5-FU/лейковорину/іринотекану¹⁸³, в той час як дослідження COIN показало, що цетуксимаб збільшує показники відповіді без доказів користі щодо виживаності без прогресування або загальної виживаності при додаванні оксаліплатину і капецитабіну або 5-ФУ/лейковорину/оксаліплатину¹⁸⁴. Критерії SMC щодо використання цетуксимабу докладно описані в розділі 14.4.

В Цетуксимаб слід розглядати в комбінації з 5-ФУ/лейковорином/оксаліплатином або 5-ФУ/лейковорином/іринотеканом у хворих з нерезектабельними метастазами в печінку, якщо пацієнт відповідає критеріям SMC. Застосування цетуксимабу в комбінації з оксаліплатином і капецитабіном в даний час не може рекомендуватися.

10.3. ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З РАКОМ ПРЯМОЇ КИШКИ

Після оптимальної операції серед факторів ризику локальних рецидивів і виживаності при раку прямої кишки є стадія Т, статус вузлів і кругові

операційні краї. Продемонстровано, що МРТ точно прогнозує кругові краї резекції і, отже, клінічні результати (див. розділ 8.4.1)^{80,82}.

Оскільки МРТ "тонких шарів" не широко використовувалася в плануванні та проведенні практично всіх проаналізованих в мета-аналізах і оглядах досліджень, важко застосувати отримані дані в поточній практиці в Великобританії, де високо селективні критерії МРТ використовуються для класифікації пацієнтів на категорії з низьким або високим ризиком розвитку локального рецидиву.

Передопераційна променева терапія тазу (біологічно ефективна доза (БЕД) 30 Гр і вище) може зменшити місцевий рівень рецидивів раку прямої кишки в порівнянні тільки хірургічним лікуванням (співвідношення ризиків (СР) 0,71, 95% ДІ від 0,64 до 0,78, кількість, необхідна для лікування NNT 22). Підвищення загальної смертності для передопераційної променевої терапії має прикордонне значення (HR 0,9, 95 % ДІ від 0,87 до 1,00)¹⁸⁵. 1⁺⁺

Було показано, що короткий курс передопераційної променевої терапії (SCPRT) (25 Гр за 5 фракцій) знижує відносний ризик локального рецидиву на 61% (СР 0,39, 95% ДІ від 0,27 до 0,58; $p < 0,0001$) порівняно з селективною післяопераційною хіміопроменевою терапією¹⁸⁶. 1⁺

Дані за 12 років з голландського SCPRT РКВ ТМВ показують, що 10-річна кумулятивна частота локальних рецидивів склала п'ять відсотків в групі з SCPRT (25 Гр за п'ять фракцій) і операції і 11% в групі з тільки хірургічним лікуванням ($p < 0,0001$). SCPRT не компенсує залучені краї кругової резекції, коли ці пацієнти були виключені з аналізу, SCPRT значно покращила 10-річну виживаність пацієнтів з негативними краями кругової резекції і захворюванням III стадії TNM ($p=0,032$)¹⁸⁷. 1⁺

Передопераційна одночасна хіміопроменева терапія призвела до зниження показника локальних рецидивів (відносний ризик 0,46, 95 % ДІ від 0,26 до 0,82) і зниження гострої і пізньої токсичності порівняно з післяопераційною одночасною хіміопроменевою терапією¹⁸⁸. 1⁺

Використання передопераційної хіміопроменевої терапії переважніше, ніж післяопераційної хіміопроменевої терапії в лікуванні раку прямої кишки¹⁸⁹. 1⁺

Додавання хіміотерапії до передопераційної променевої терапії покращує показники відповіді, повної морфологічної відповіді (пМВ) і показники локального контролю в порівнянні з променевою терапією (співвідношення шансів (СШ) локального рецидиву 0,53, 95 % ДІ від 0,39 до 0,72, $p < 0,001$ повна патологічна відповідь (СШ 2,52-5.27, $p < 0,001$). Це не покращує показники передньої резекції (СШ 1,11, 95 % ДІ від 0,92 до 1,31, $p=0,29$). Поліпшення локального контролю у пацієнтів, які отримують одночасно хіміопроменеву терапію не призводить до тривалих результатів без різниці у безрецидивній виживаності і загальної виживаності в порівнянні з променевою терапією (СР 1⁺⁺

0,99, 95 % ДІ від 0,84 до 1,17, $p=0,89$ і 1,02 СШ, 95 % ДІ від 0,89 до 1,17, $p=0,79$ відповідно)¹⁹⁰

Довгострокова захворюваність щодо дисфункції кишечника вища у тих пацієнтів, які отримували передопераційну променевою терапію в порівнянні лише з операцією¹⁹¹. В огляді короткого курсу передопераційної ад'ювантної променевої терапії 5-13 % пацієнтів показали користь без додаткового шкоди, 0-2 % мали користь з додатковою шкодою, 74-87 % не мали ні користі, ні додаткової шкоди, а 6-11 % з них не мали ніякої користі, але мали додаткову шкоду¹⁹².

Аналіз великих РКВ показав, що роль ад'ювантної хіміотерапії фторурацилом після передопераційної хіміопроменевої терапії залишається незрозумілою¹⁹³. Деякі докази свідчать про те, що пацієнти з відповіддю на хіміопроменевою терапію (урТ0-2) отримують користь, а пацієнти без відповіді (урТ3-урТ4) не отримують¹⁹³. проє, загалом дослідження не показали значного впливу ад'ювантної хіміотерапії на виживаність без прогресування або загальну виживаність пацієнтів з операбельним захворюванням Т3-4, які отримували передопераційну хіміопроменевою терапію. Через недостатність доказів на користь ад'ювантної хіміотерапії після передопераційної променевої терапії, ніяких рекомендацій зробити не можна.

1+

2+

У пацієнтів з раком прямої кишки, які є потенційними кандидатами на операцію, необхідно належним чином визначити на МРТ стадію органів малого таза і провести обговорення мультидисциплінарною командою перед операцією. Необхідно визначити ризик локальних рецидивів на основі МРТ.

A **Пацієнти з помірним ризиком локальних рецидивів при ТМВ, у яких кругові краї резекції не ставлять під загрозу або мають порушення на МРТ, можуть бути розглянуті на передопераційну променевою терапію (25 Гр за п'ять фракцій впродовж одного тижня) і негайну ТМВ операцію.**

Довгострокові шкідливі наслідки передопераційної променевої терапії на функцію кишечника повинні бути збалансовані за ступенем користі. Пов'язану з передопераційною променевою терапією захворюваність необхідно обговорити з пацієнтом. Ретельне передопераційне встановлення стадії на МРТ повинно визначити пацієнтів, у яких променевою терапію можна безпечно упустити.

A **Пацієнти, які потребують зменшення пухлини через інвазію в мезоректальну фасцію, мають отримувати комбіновану хіміо- і променевою терапії, (БЕД > 30 Гр) з подальшою операцією з інтервалом, щоб дозволити циторедукції.**

Пацієнти, які потребують хіміопроменевою терапію до операції з метою

зменшення пухлини повинні бути розглянуті на включення в РКВ.

EARLY COLON CANCER: ESMO CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND FOLLOW-UP (2013)

Лікування злоякісних поліпів

Повне ендоскопічне видалення поліпів слід проводити кожен раз, коли морфологічна структура поліпів дозволяє. Наявність карциноми в поліпі потребує ретельного аналізу патологоанатомом гістологічних особливостей, які пов'язані з несприятливим прогнозом. Прийняття рішення щодо проведення хірургічної резекції неопластичного поліпа, який містить карциному, включає невизначеність прогнозування та зваження несприятливого результату захворювання проти операційного ризику. До несприятливих гістологічних знахідок включають лімфатичну або венозну інвазію, 3 ступінь диференціації, 4 рівень інвазії (інвазія у підслизовий шар кишечника нижче поліпа) або залучення країв резекції. Хоча 4 рівень інвазії і залучення країв резекції є двома з найбільш важливих прогностичних факторів, їх відсутність не виключає несприятливий результат. Були запропоновані кілька систем для стратифікації агресивності поліпів, такі як залучення підслизового шару (1 см, 2 см, 3 см: поверхнева, середня і глибока третини підслизової, відповідно), інвазія у строму, абсолютна товщина інвазивної пухлини за межами м'язової оболонки. Коли наявні несприятливі гістологічні особливості поліпа у пацієнта з середнім операційним ризиком, рекомендується резекція [IV, V]. Поліп на ніжці з карциномою в ділянці голівки, без інших несприятливих факторів, має мінімальний ризик щодо несприятливого прогнозу. На загальну думку, ендоскопічна поліпектомія є адекватним методом лікування з належним контрольним спостереженням [IV, V]. При інвазії в строму, але з чіткими контурами ексцизії і сприятливими гістологічними характеристиками, можна лікувати методом ендоскопічної поліпектомії з ризиком подібним до 2 рівня інвазії (вторгнення в м'язову оболонку, але обмежена голівкою і шийкою поліпа). Поліпоїдні карциноми на ніжці можна лікувати за допомогою тих же критеріїв, що і інші поліпи на ніжці з карциномою. Інвазивну карциному в сидячому поліпі звичайно треба інтерпретувати як 4 рівень інвазії. Отже, стандартна хірургічна резекція рекомендується у пацієнтів з середнім операційним ризиком [IV, V].

Місцева форма захворювання

Метою операції є широка резекція ураженого сегменту кишечника разом з видаленням його лімфатичного басейну. Ступінь широкої резекції визначається кровопостачанням і розподілом лімфатичних вузлів. Резекція повинна включати в себе сегмент товстої кишки не менше 5 см по обидві сторони від пухлини, хоча часто включають більш широкі поля з обов'язковим лігуванням артерій, що кровопостачають цей сегмент [IV, V].

Щоб чітко визначити та індифікувати стадію II або III тавилучити потенційні метастази лімфатичних вузлів, необхідно провести резекцію принаймні 12 лімфатичних вузлів [IV, V].

Лапароскопічний підхід на сьогодні отримав широке визнання для декількох типів хірургічних процедур із загальної абдомінальної хірургії. Лапароскопічна колектомія може бути безпечно проведена для раку товстої кишки, особливо для лівосторонньої локалізації [I]. Для правобічного раку товстої кишки для утворення анастомозу необхідно ручне зшиття, що вимагає лапаротомії [IV]. Довгострокові онкологічні результати лапароскопічної колектомії є аналогічними до традиційного підходу [27] [I]. Переваги лапароскопії над традиційним підходом зменшення болю, зменшення тривалості перебування в стаціонарі і зменшення тривалості кишкової непрохідності [28] [II]. Визнано, що лапароскопічний підхід повинен здійснюватися тільки при дотриманні наступних умов:

I. Технічно досвідчені хірурги.

II. Відсутність значної черевної адгезії, що потребує загальної абдомінальної хірургії.

III. Відсутність місцево-поширеної хвороби та/або гострої непрохідності кишечника або перфорації.

Обструктивний колоректальний рак можна лікувати в один або два етапи. Двоетапні оперативні втручання можуть включати колостомію після резекції товстої кишки або операцію Гартмана з наступним закриттям колостоми і утворенням анастомозу. Альтернативою є одноетапна операція субтотальної колектомії та утворення ілеоректального анастомозу або, в окремих випадках, сегментна резекція після інтраопераційного лаважу товстої кишки [III]. Ендоскопічне стентування може бути використано для усунення обструкції при ректосигмовидному раку, що дозволяє далі виконати одноетапну резекцію. Обструктивний правобічний рак можна лікувати за допомогою резекції товстої кишки і негайного утворення анастомозу [IV].

Лікування по стадіям

Стадія 0 (Tis N0 M0)

Хірургічні опції:

I. Локальна ексцизія або проста поліпектомія.

II. Сегментарна резекція en-bloc для великих уражень.

Стадія I (T1-2 N0 M0)

(за Dukes A або за модифікованою класифікацією Astler–Coller A та B1).

Широка хірургічна резекція та утворення анастомозу без ад'ювантної хіміотерапії.

Стадія II A, B, C (T3 N0 M0, T4 a-b N0 M0)

Стандартні терапевтичні опції:

I. Широка хірургічна резекція та утворення анастомозу.

II. Ад'ювантна хіміотерапія після операції не слід рутинно призначати усім пацієнтам без вибору. В групі пацієнтів високого ризику, які мають хоча б один з факторів ризику (див. вище), ад'ювантна хіміотерапія може бути застосована [II, B].

Стадія III (будь-яка T, N1-N2, M0)

I. Широка хірургічна резекція та утворення анастомозу.

II. Після операції стандартним методом лікування є подвійний режим хіміотерапії з оксаліплатином і фторпіримідиним. Хоча із всіх трьох комбінацій

препаратів, таких як 5-FU/FA [I, A], FOLFOX4 або XELOX слід віддати перевагу схемі FLOX. Коли оксаліплатин протипоказаний, серед монотерапії шляхом інфузійного введення або перорального прийому фторпіримідинів слід віддати перевагу болюсному 5-FU FU/LV.

Варіанти лікування

Перевага комбінації хіміотерапії з оксаліплатином була продемонстрована в трьох значних випробуваннях. У дослідженні MOSAIC [29], додавання оксаліплатину до 5-FU/LV (схема FOLFOX), продемонстрували значне підвищення безрецидивної виживаності (БРВ) протягом 3 років, зі зниженням ризику розвитку рецидиву на 23 % порівняно з контрольною групою (LV5FU2). Оновлення даних за 6-річний період спостереження підтвердили перевагу в БРВ ад'ювантної хіміотерапії FOLFOX4, перевагу також було відзначено в загальній виживаності (ЗВ), але тільки для пацієнтів III стадії [30].

Дослідження NSABP C-07 порівнювали ефективність болюсного FU/LV + оксаліплатин (FLOX) порівняно з лише FU/LV (режим Roswell Park); 3-річна БРВ склала 76,5 % проти 71,6 % при FLOX і FULV відповідно [31], рівень зниження ризику рецидиву був таким же як при дослідженні MOSAIC. Спектр токсичності між MOSAIC і NSABP C-07 відрізняється: 3-4 ступень діареї частіше виникав з FLOX ніж з FOLFOX, а сенсорна нейропатія 3-го ступеня спостерігалася в 12 % з FOLFOX і 8 % з FLOX. FLOX, ймовірно, не слід використовувати в клінічній практиці, у зв'язку з його токсичністю, а також через відсутність переваги у ЗВ. Міжнародне дослідження III фази XELOXA [32] оцінили безпеку та ефективність ад'ювантної хіміотерапії капецитабіном + оксаліплатин (XELOX) проти болюсного 5-FU/LV (Mayo Clinic або режим Roswell Park) у пацієнтів III стадії: оральне застосування добре переноситься і перевершує внутрішньовенне введення фторпіримідину. Оскільки капецитабін не вимагає центрального венозного доступу, це має переваги в багатьох пацієнтів [IV, B].

У разі клінічно значущої нейротоксичності застосування оксаліплатин повинно бути припинено, фторпіримідин залишити, оскільки він сприяє досягненню близько двох третин терапевтичного ефекту ад'ювантної хіміотерапії FOLFOX / XELOX.

Як зазначалося раніше, в особливих ситуаціях монотерапія капецитабіном або 5-FU/LV шляхом інфузії може бути альтернативним підходом. Дослідження X-ACT показали, що капецитабін є активним агентом зі сприятливим профілем токсичності і може скоротити загальні витрати порівняно з внутрішньовенною хіміотерапією [I]: після 4,3 років спостереження, дані і досі залишаються еквівалентними щодо БРВ між капецитабіном і 5-FU/LV [33] у пацієнтів з III стадією.

Негативні дослідження пов'язані з іринотеканом у поєднанні з 5-FU (або болюсною інфузією). У дослідженні CALGB-89803 [34] порівняли 5-FU/LV + іринотекан (IFL) з режимом Roswell Park у більш ніж 1200 пацієнтів. Дослідження було передчасно припинено через підвищену смертність в групі IFL по відношенню до режиму FL (2,2 % проти 0,8 %). При оцінюванні ефективності не вказано жодних переваг в плані будь-якої ЗВ або безрецидивної виживаності групи IFL порівняно з FL. У дослідженні PETACC-3 [35] порівнювали LV5FU2 або АІО + іринотекан з

LV5FU2 або лише АІО режимом. Результати не показали значної переваги для режиму з іринотеканом з точки зору БРВ.

В даний час не визначена роль таргетних агентів, пов'язаних з хіміотерапією в ад'ювантній терапії раку товстої кишки. Всі дослідження оцінки бевацизумабу, NSABP C-08 [36], AVANT [37] або цетуксимабу, NCCTG NO147 [38] і PETACC-8 [39], негативні, ймовірно, через різні біологічні характеристики ранніх стадій раку порівняно з прогресуючим захворюванням.

Щодо ад'ювантної хіміотерапії багато питань як і раніше залишаються без відповіді:

I. Оптимальна тривалість ад'ювантної терапії: 3 або 6 місяців? В Італії дослідження TOSCA розслідує чи FOLFOX4 протягом 3 місяців або терапія XELOX не поступаються 6 місяцям за тією ж схемою з точки зору безрецидивної виживаності (БРВ) у пацієнтів з II і III стадією раку товстої кишки. Разом з іншими дослідженнями (Шотландія, Франція, США, Греції, Японії та ін.), цей процес є основою великого міжнародного співробітництва («ідея»), який може дати остаточну відповідь щодо тривалості ад'ювантної терапії у пацієнтів з III стадією.

II. Валідація прогностичних/прогнозних факторів: цікаві і потенційно позитивні дані очікуються від значної кількості аналізів проведених великих досліджень, таких як PETACC-3, AVANT і PETACC-8.

III. Можлива роль аспірину в цій ситуації: з одного великого дослідження [40] випливає, що регулярне вживання цього препарату після встановлення діагнозу КРР веде до збільшення канцер-специфічної виживаності і ЗВ, але тільки у пацієнтів з мутантним раком РІКЗСА. Необхідні подальші дослідження на цю тему, щоб підтвердити ці приголомшливі результати.

RECTAL CANCER: ESMO CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND FOLLOW-UP (2013)

Ведення місцевих та місцево-поширених форм захворювання

Загальні принципи

Важливою метою є таке лікування, щоб ризик залишкової хвороби в області таза, який часто викликає відключення місцевого рецидиву, був дуже низьким. Цей ризик повинен бути менше ніж 5 % в популяції, якій призначено радикальне лікування. Це повинно бути можливе у всіх, крім небагатьох ($\leq 10\%$) випадках, що являють собою фіксовану пухлину, яка зростає з важко резектабельних органів (деякі сТ4b).

Іншою метою лікування є збереження хорошої функції сфінктера.

З практичної точки зору, рак прямої кишки можна розділити на чотири групи:

- а) дуже ранній (деякі сТ1);
- б) ранній (сТ1-2, деякі сТ3);
- в) проміжний (сТ3-деякі сТ4а);
- г) місцево-поширений (сТ3сrm +, деякі сТ4а, всі сТ4b).

Крім клінічної стадії Т такі фактори, як розмір пухлини, локалізація, близькість пухлини або лімфатичних вузлів від утворень мезоректальної фасції (МРФ), розмір

мезоректума, cN стадія та судинна і невральна інвазія, також актуальні. В даний час не представляється можливим дати точне визначення які саме T та N підгрупи належать до цих груп.

Терміни «сприятливий» або «ранній» або «задовільний», «проміжний» або «несприятливий» та «місцево-поширений» можуть бути використані для категоризації раку прямої кишки на клінічні підгрупи. У багатьох останніх дослідженнях, термін місцево-поширений зазвичай використовується для позначення проміжної/несприятливої групи, але краще використовувати для дійсно місцево-поширених/потворних (ugly) пухлин, як у найбільш свіжих документах європейського консенсусу [8-10]. Екстрамуральна судинна інвазія (EMCI) може бути визначена на МРТ. Наявність EMCI (EMCI+) є поганою прогностичною ознакою щодо розвитку віддалених метастазів, і, можливо, також місцевого ураження. EMCI+ пухлини належать щонайменше до проміжної групи.

Потреба забезпечення якості та контролю

Лікування раку прямої кишки є складним і вимагає високої практичної кваліфікації всієї мультидисциплінарної команди (МДК). Компетентний хірург і досвідчений патологістолог за допомогою методів УЗД максимально враховує хіміотерапію разом з довгостроковим повним подальшим спостереженням та з усіма функціональними аспектами, що має важливе значення для контролю якості. Багато країн приступили до здійснення програм контролю якості в хірургії раку прямої кишки, що стало дуже корисним для результатів. Якість мезоректального видалення повинні бути оцінені хірургом і/або патологоанатомом, як описано в роботі [11].

Лікування з урахуванням ризиків

У самих ранніх, найбільш сприятливих випадках, в основному при злоякісних поліпах (Haggitt 1-3, T1 см 1 (-2?) N0), серед локальних процедур доцільним є використання техніки трансанальної ендоскопічної мікрохірургії (ТЕМ) [7, 12] [III, A]. Резекція повинна бути повною з вільними краями (R0) і без наявності ознак судинної інвазії або низької диференціації. Якщо це не так або, якщо пухлина проникає глибше в підслизову оболонку (Haggitt 4, T1 см (2 -) 3), або пухлина стадії T2, ризик рецидиву внаслідок залишених пухлинних клітин або метастазів в лімфатичних вузлах занадто високий ($\geq 10\%$), слід рекомендувати безпосередньо радикальний стандарт хірургії (тотальне мезоректальне висічення, ТМВ) [II, A]. Наслідком органозберігаючих операцій при місцевих рецидивах є погана виживаність для початкових стадій пухлини T1. Хіміопроменева терапія повинна проводитися тільки тоді, коли хірургічна операція неможлива [III, C].

Місцева променева терапія [брахітерапія або контактна терапія (техніка Papillon)] може бути використана в якості альтернативи місцевій хірургії, окремо або з (передопераційною) хіміопроменевою терапією [III, C]. Досвід з цими препаратами за межами спеціалізованих центрів обмежений [13].

На ранніх стадіях, у сприятливих випадках (cT1-2, деякі ранні cT3, N0 [cT3a (-b) і чисті МРФ (МРФ-) згідно результатів МРТ], хороша група) над підіймачами (леваторами), підходить лише оперативне втручання шляхом гострого радикального розтину з використанням методу ТМВ [II, A], оскільки ризик місцевого пошкодження є дуже низьким [8]. Роль ТМВ при пухлинах, розташованих у верхній

третині прямої кишки, активно обговорюється і ніяких переконливих доказів щодо підтримки ТМВ в цих випадках не повідомлялося. Замість цього, часткове мезоректальне висічення може бути виконано від мезоректального краю ≥ 5 см дистальніше пухлини [IV, B].

У проміжних випадках [більше сТ3 (сТ3 (b) з + без лікування і залученням МРФ (МРФ-) згідно даних МРТ], деякі сТ4а (тобто обмежені залученням очеревини), N+, погана група), рекомендується передопераційна променева терапія після ТМВ, так як це знижує рівень місцевих рецидивів [I, A]. Навіть за відсутності ознак екстрамурального зростання на УЗД або МРТ (a2) в дуже низько розташованих пухлинах (особливо розташованих попереду), може бути показана передопераційна променева терапія, оскільки відстань до МРФ дуже мала. Така передопераційна терапія може бути застосована в одному з двох способів:

а) або як короткий курс променевої терапії, 25 Гр, 5 Гр/фракція протягом 1 тижня з подальшим терміновим оперативним втручанням (<10 днів від першої фракції опромінення) [14-16] [I, A];

б) або 45-50,4 Гр, 1,8-2 Гр/фракція без або з 5-фторурацилом (5-FU; болюсне, безперервне вливання або перорально) [17-20] [II, A].

Всякий раз, коли це можливо, передопераційне лікування є кращим, оскільки воно є більш ефективним і менш токсичним, ніж післяопераційне лікування [8, 21] [I, A].

У місцево-поширених, іноді нерезектабельних випадках [сТ3 ДПС+, сТ4 з проростанням в органи не завжди резектабельні (сТ4b)] слід використовувати передопераційну хіміопроменеву терапію (ХПТ): 50,4 Гр, 1,8 Гр/фракція з супутньою 5-FU-терапією [9, 22] [II, A]. Надалі через 6-8 тижнів супроводжується радикальною операцією. У дуже старих пацієнтів (≥ 80 -85 років) і у пацієнтів, які не підходить для ХПТ, варіантом є 5 \times 5 Гр з перервою ~ 8 тижнів до операції [23, 24] [IV, A].

Стандартна передопераційна хіміопроменеву терапію означає застосування дози 45-50,4 Гр, 1,8 Гр/фракція, або в якості альтернативи 50 Гр, 2 Гр/фракція з фторпіримідином, як продемонстрували клінічні дослідження ХПТ забезпечує кращий місцевий контроль, ніж променева терапія окремо [9, 18, 19, 22] [I, A]. Фторпіримідин може бути 5-FU, що вводиться у вигляді болюсної ін'єкції з лейковоріном (6-10 раз під час опромінення) [9, 18, 19, 22] або як тривале безперервне вливання (що, ймовірно, краще, ніж болюсне введення [II, A]) або оральний капецитабін [25]. Екстраполяція від інших клінічних ситуацій і зручність застосування вказують на те, що оральний 5-FU є доцільним методом лікування [I, A]. Комбінації 5-FU з іншими цитотоксичними препаратами, такими як оксаліплатин або іринотекан або таргетні біопрепарати були широко вивчені в II фазі випробувань, з більш сприятливими результатами (більше вниз розмірів, вищий рівень повної морфологічної регресії (пМР), але і більш гострим токсичним ефектом. Ранні результати деяких порівняльних рандомізованих досліджень не були сприятливі (наприклад [26]), і ці комбінації все ще носять експериментальний характер.

Вибір лікування відповідно до категорії ризику для первинного раку прямої кишки без віддалених метастазів показана в Таблиці 13.

Таблиця 13

Вибір методу лікування відповідно до категорії ризику для первинного раку прямої кишки без віддалених метастазів

Група ризику	TN-підстадія	Варіант лікування
Дуже рання	cT1 sm1 (-2?) N0	Місцеве висічення (ТМВ). Якщо несприятливі прогностичні ознаки (см ≥ 2 , високий клас, CI), резекція (ТМВ) (або, можливо, ХПТ)
Рання (добра)	cT1-2; cT3a (b) якщо середній або верхній, N0 (або cN1 якщо невисокий), МРФ-, без ЕМСІ	Хірургічний метод (ТМВ). Якщо несприятливі прогностичні ознаки (МРФ+, N2) додати післяопераційну ХПТ або ХТ ^a . (ХПТ з оцінкою, якщо кПР, чекати і спостерігати, органозберігаючи)
Проміжна (погана)	cT2 дуже низький, cT3 МРФ- (Якщо не cT3a (b) і середній або верхній, N1-2, ЕМСІ+, обмежена cT4aN0	Передопераційна ПТ (5×5 Гр) або ХПТ потім ТМВ. (Якщо ХПТ і кПР, чекати і спостерігати пацієнтів з високим ризиком для хірургічного втручання)
Розширена (ugly потворна)	cT3 МРФ+, cT4a, b, бічний вузол+	Передопераційна ХПТ з подальшим оперативним втручанням (ТМВ + більше розширена операція, якщо це необхідно при пухлинному розростанні). 5×5 Гр з перервою перед операцією у літніх або у хворих з тяжкою

Група ризику	TN-підстадія	Варіант лікування
		супутньою патологією, які не можуть перенести ХПТ

а) Передопераційне стадіювання повинно бути такої високої якості, але це рідко можна побачити. Інші фактори, ніж стадії T і N також актуальні, наприклад, відстань від анусу і сфінктерів, локалізація, розмір очеревинного покриву прямої кишки і індивідуальні характеристики пацієнтів.

ТЕМ, трансанальна ендоскопічна мікрохірургія; ТМВ, тотальне мезоректальне висічення; ХПТ, хіміопроменева терапія; ПТ, променева терапія; кПР, клінічна повна ремісія; ХТ, хіміотерапія; ЕМСІ, екстрамуральна судинна інвазія; СІ, судинна інвазія.

Тотальне мезоректальне висічення

Стандартом медичної допомоги сьогодні в хірургії раку прямої кишки є ТМВ це означає, що уся мезоректальна жирова клітковина, в тому числі всі лімфатичні вузли, повинні бути видалені [III, A]. У рідкісних випадках місцеве висічення може бути одним з варіантів у пацієнтів з пухлиною T1 або в нестабільних пацієнтів з більш запущеними пухлинами. Якщо це так, то ТЕМ процедура вибору.

Якщо проводиться процедура в черевній порожнині, існують сильні дані щодо хороших результатів ТМВ без пошкодження фасції навколо мезоректальної жирової клітковини і прямої кишки із сприятливим прогнозом. Якщо фасція була розірвана або пошкоджена, результат буде негативним і призводить до збільшення частоти місцевих рецидивів. Існують також хороші докази того, що хірурги можуть тренуватися і навчитися цій техніці і, як тільки цей метод буде перейнятий, частота місцевих рецидивів знизиться. Якщо планується абдомінальний висічення пухлини, верхній край розтину повинен бути обмежений кінчиком куприка і продовжуватись вниз, щоб отримати зразок циліндричної форми без ефекту талії у напрямку до пухлини, що має ризик МРФ+ або R1/2 резекція [27]. Ця стратегія ще не вивчена, але план розтину, ймовірно, буде найбільш важливим фактором для високої резекції R1 і місцевих рецидивів після абдомінально-промежинної резекції в нижніх відділах прямої кишки [IV, B].

У Японії, бічну лімфаденектомію часто додають до мезоректального висічення, оскільки можуть мати місце метастази у бічні тазові лімфовузли. Подібна тактика не практикується в Європі, якщо тільки нема підозри на залучення бічних лімфовузлів підтверджених методами візуалізації. Це подовжує час операції і призводить до більшої крововтрати [28]. У Європі, додавання передопераційної (Х)ПТ вважається переважним (вища ефективність та/або менша захворюваність) щодо хірургічної резекції лімфовузлів, хоча це і не було предметом рандомізованого дослідження.

Збереження органів

Крім самих ранніх пухлин, які можна лікувати місцевим втручанням чи місцевою променевою терапією, як описано вище, все більш популярним стає тактика, коли спочатку проводять ХПТ, чекають і далі рестадіюють пухлину клінічно або проводять множинні біопсії/ексцизійні біопсії з попередньої пухлинної ділянки. Якщо пухлина не може бути виявлена і/або ніяких життєздатних пухлинних клітин не виявлено, тобто досягається клінічна або патологічна повна

відповідь (кПВ або пПВ), подальша терапія не передбачена (збереження органу), пропонується спостереження за і пацієнтом не менше 5 років [29, 30]. Тоді передбачається, що потенційні метастази в лімфатичні вузли були ліквідовані в поєднанні з чудовою реакцією пухлини. Хоча, безумовно, це може мати місце в деяких пацієнтів, подібна стратегія не вивчалася у контрольованих проспективних дослідженнях [IV, D].

Оцінка відповіді після передопераційної (хіміо-) променевої терапії

Оскільки відповідь на передопераційну терапію (5×5 Гр з перервою або тривалою хіміопроменевою терапією до 45-50,4 Гр) може впливати на прогноз і на подальше лікування (обсяг оперативного втручання та післяопераційна хіміотерапія), були спроби клінічно і патологічно рестадіювати пухлини.

а) Існує ще досить обмежений досвід в оцінці пухлинної відповіді за допомогою МРТ або ПЕТ-КТ. Використовуючи МРТ, можна виявити зменшення розмірів, а також збільшення фіброзу і слизової дегенерації із зазначенням відповіді [31]. Використовуючи ПЕТ, можна побачити зниження поглинання [32]. В даний час, актуальність цих змін не зрозуміла і обсяг операції не повинен бути змінений в зв'язку з цим [IV, D].

б) Були використані кілька систем класифікації для патологічної регресії пухлини (наприклад, Mandard 1994; Dworak 1997; Уілер 2002; модифікація Roedel з Dworak 2005 року). Не відомо, яка саме система краще (відтворюваність, прогностична інформація і т.д.). Пухлини повинні, принаймні, бути поділені на три групи: повна відповідь (ПВ), часткова відповідь і відсутність відповіді [IV, B]. Потенційно в майбутньому у деяких випадках відповідь може бути класифікована як добра, помірна і слабка реакція.

в) Частота ПВ, тобто відсутність пухлинних клітин після проведеного лікування певного підтипу залежить від якості експертизи, проведеної патологоанатом. Стандартизація необхідна, якщо рівень ПВ використовується в якості дійсного кінцевого результату [IV, B].

Післяопераційне лікування

Післяопераційна хіміопроменева терапія (наприклад, близько 50 Гр, 1,8-2,0 Гр/фракція) з паралельною хіміотерапією на основі флуоропірамідину більше не рекомендується, але може бути використана в пацієнтів з позитивним прилеглим краєм резекції, перфорацією в області пухлини, дефектах в очеревинному покриві прямої кишки, або в інших випадках з високим ризиком розвитку місцевого рецидиву, якщо передопераційна променева терапія не була надана [8] [I, A]. Традиційно, післяопераційна ХПТ було рекомендована для всіх пацієнтів з рТ3-4 або N+ пухлинами, але регулярне використання її була поставлена під сумнів для всіх пухлин рТ3N0 [8].

Як і в III стадії раку товстої кишки («високий ризик» II стадія), ад'ювантна хіміотерапія може бути застосована, навіть якщо рівень наукової доведеності переваги нижче, ніж при раку товстої кишки [33, 34, 35] [II, B].

У Японії, післяопераційна ад'ювантна хіміотерапія з урацилтегафуром вважається стандартною терапією, оскільки подібне лікування поліпшує безрецидивну і загальну виживаність [36].

Променева терапія: обсяг та доза

Кожен раз, коли променева терапія показана для зниження ризику місцевого рецидиву у проміжній групі, або для малих розмірів, щоб дозволити радикальну операцію в cT3 MРФ+, пухлин cT4b (місцево-поширених/потворних груп), первинна пухлина повинна опромінюватися уздовж очеревинного покриву прямої кишки і лімфатичних вузлів поза ним, які, ймовірно, містять пухлинні клітини. Часто підвищують дозу близько 4-6 Гр протягом 2-4 фракцій первинної пухлини. Відповідні дози для субклінічного захворювання не точно відомі, але хіміотерапія з 5-FU має бути не менше 45-46 Гр за 1,8-2 Гр [III, A].

а) Існує ризик розвитку в мезоректумі пухлинних утворень, особливо в мезоректальних лімфатичних вузлах, при всіх пухлинах крім самих ранніх (T1 sm1 (-2 ?)) і повинна бути включена в клінічний обсяг прицільного опромінення (clinical target volume - CTV). Виключенням можуть бути високо розташовані пухлини, де достатньо розширити поле на 4-5 см дистальніше пухлини. Це означає, що в такому випадку нижня межа опромінення може бути ~ 5-6 см дистальніше пухлини.

б) Крім мезоректальних вузлів в CTV включаються пресакральні вузли разом з верхньою ректальною артерією до рівня S1 – 2 і лімфовузли вздовж внутрішніх клубових артерій до рівня біфуркації або до рівня близько S1-2. Якщо залучені пресакральні вузли, підтверджені рентгенологічно, верхня межа CTV повинна бути ще вище.

в) При пухлинах, що локалізуються у за очеревинній ділянці прямої кишки (нижче 9-12см від анального каналу) необхідно опромінювати і латеральні лімфовузли вздовж нижніх прямокишкових та obturatorних артерій, клубові лімфовузли до рівня біфуркації загальної клубової артерії. Ризик ураження латеральних лімфовузлів недостатньо вивчений у Західній популяції, проте дослідження з Азії свідчать про низьку частоту метастазування Pt1 пухлинах нижньо- та середньоампулярного відділу, а також при розташуванні пухлини у верхньоампулярному відділі незалежно від стадії T.

г) Зовнішні клубові вузли включаються в поля опромінення лише у випадку проростання в органи, розташовані попереду - сечовий міхур, передміхурову залозу або жіночі статеві органи.

е) Сіднично-прямокишкова ямка опромінюється лише при ураженні леватора внутрішнього або зовнішнього сфінктера.

е) Медіальні пахові вузли повинні бути профілактично опромінені тільки тоді, коли пухлина росте на рівні або нижче зубчастої лінії [37]. г) Коли наявне метастатичне ураження лімфатичних вузлів, що визначається даними обстежень, є завжди є ризик аберантного поширення, що може потребувати розширення CTV з включенням груп лімфатичних вузлів.

Ведення місцевих рецидивів

Якщо не було проведено променевої терапії при первинному лікуванні, пацієнти з рецидивами повинні отримувати передопераційну променевою терапію (~ 50 Гр за 5-6 тижнів) з паралельною хіміотерапією [III, A].

У пацієнтів раніше опромінених, необхідно розглянути питання щодо проведення додаткової променевої терапії, зовнішня і/або з використанням інтраопераційної променевої терапії (ІОПТ) або різні методи брахітерапії [IV, С].

Спроби радикального хірургічного втручання повинні проводитися через 6-10 тижнів після променевої терапії [IV, А].

Ведення метастатичної хвороби

У випадку дисемінованого захворювання (синхронні метастази) досі залишається мало вивченим питання щодо оптимальної послідовності локального та системного захворювання [IV]. Вік, супутні захворювання, побажання пацієнта і, найголовніше, збалансована оцінка ступеня первинної і метастатичної хвороби повинна розглядатися і обговорюватися в МДК. Важливо враховувати послідовність лікування, особливо в тих випадках, коли кількість метастазів обмежена (оліго-метастатична) і локалізується на ділянках, що можуть бути видалені шляхом резекції або іншим чином (наприклад, стереотаксичним опроміненням).

Синхронний оліго-метастатичний рак прямої кишки може бути терапевтичною проблемою, оскільки можна досягти вилікування. В окремих випадках лікування може включати хірургічне видалення резектабельних печінкових або легневих метастазів [III, А]. Лікування має бути індивідуальним залежно від особливостей окремого пацієнта, ступеня захворювання і чи є воно резектабельним або потрібно зменшити розміри пухлини і/або провести рестадіювання. Наступні рекомендації:

а) Якщо первинна пухлина і метастази є резектабельними і пацієнт може витримати інтенсивне лікування, терапія може починатися з 5 × 5 Гр на первинну і сусідні лімфовузли, потім приєднується хіміотерапія. Повинна бути проведена оцінка через 6-8 тижнів та приблизно через 3 місяці після видалення метастазів, або коли це необхідно. Рекомендується перед- і післяопераційна хіміотерапія до 6 місяців вцілому.

б) Якщо первинні місцево-поширені (потворні) метастази є резектабельними, може бути застосована така сама стратегія, як описано вище. Зверніть увагу, що при наявності синхронних метастазів короткий курс променевої терапії у комбінації з хіміотерапією починаючи з 11-18 днів має більш високу ефективність, ніж хіміопроменева терапія з фторпіримідином. Є доведені дані, що первинна операція може бути безпечною, якщо виконати її принаймні протягом 5-6 місяців після променевої терапії.

с) Якщо метастази не резектабельні і вимагають скорочення до планової операції, така сама стратегія, що і вище може бути використана знову. Крім того, лікування можна почати з комбінованої хіміотерапії, оцінки через 2 і 4 місяці і продовження хіміотерапії до регресії. Надалі 5×5 Гр за бажанням, операція на печінці і подальша операція з приводу ректального раку з ад'ювантною хіміотерапією з урахуванням побажань пацієнта.

г) Слід зазначити, що зазвичай хіміопроменева терапія флуоропіримідином майже ніколи не використовується як ад'ювантна при синхронних метастазах.

Інші хірургічні втручання та процедури стентування [III, А], а також променева терапія повинні розглядатися в якості паліативних заходів [II, А].

Проведення стентування при пухлинах в нижніх відділах може бути ускладнене і часто пацієнт не в змозі перенести цю процедуру.

Хіміотерапію слід розглядати якомога раніше і складається з фторпіримідинів (5-FU/лейковорин або капецитабін) в різних комбінаціях, а також схими з оксаліплатином або іринотеканом, з або без моноклонального антитіла [I, A]. Інгібування EGFR-рецептора цетуксимабом або панітумумабом призначається лише при дикому типі KRAS пухлини, у той час як бевацизумаб проти VEGF може бути використаний незалежно від статусу KRAS мутації [II, A].

Другу лінію хіміотерапії слід розглядати для пацієнтів із збереженням задовільного загального стану [I, A], третю лінію хіміотерапії для окремих пацієнтів із задовільним загальним станом [I, B].

METASTATIC COLORECTAL CANCER: ESMO CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND FOLLOW-UP, 2014

Міждисциплінарний підхід для вибору найкращої стратегії лікування

Оптимальна стратегія лікування пацієнтів з метастатичним КРР (мКРР) повинна бути обговорена в міждисциплінарній команді експертів. Для того, щоб визначити оптимальну стратегію лікування для пацієнтів з метастатичним колоректальним раком, постановка діагнозу повинна включати в себе принаймні результати клінічного обстеження, аналіз крові, печінкові та ниркові проби, РЕА, КТ черевної порожнини та грудної клітки (або МРТ). Оцінка загального стану, функції органів та супутніх доброякісних захворювань визначає терапевтичну стратегію для пацієнтів з метастатичним колоректальним раком. Загальний та функціональний стан хворого є сильним прогностичним фактором. Відомо, що лабораторним прогностичним фактором є кількість лейкоцитів у крові, рівень лужної фосфатази, лактатдегідрогенази, білірубіну і альбуміну в сироватці крові. Додаткові дослідження за клінічними показаннями рекомендуються перед великим абдомінальним або торакальним оперативним втручанням з потенційно лікувальною метою. ФДГ-ПЕТ може надати додаткову інформацію про сумнівні утворення до резекції або можуть визначити нові утворення у разі планової резекції метастатичного захворювання.

Лікування потенційно резектабельного метастатичного колоректального раку

Більшість пацієнтів мають метастази, що спочатку не підлягають радикальній резекції. Тим не менш, важливим є вибрати пацієнтів, у яких метастази підходять для резекції і тих, які спочатку мають неоперабельне захворювання, але у яких метастази можуть підлягати резекції після отримання відповіді, що досягається комбінованою хіміотерапією. Мета лікування в останній групі пацієнтів перетворення неоперабельного мКРР в резектабельне захворювання.

Неоперабельний мКРР

Оптимальна стратегія лікування пацієнтів з визначено неоперабельним мКРР швидко змінюється. Лікування хворих слід розглядати як неперервний спектр медичної допомоги, при якій важливим є визначення цілей лікування: продовження

виживаності, вилікування, поліпшення симптомів, пов'язаних з пухлиною, припинення прогресії пухлини і/або підтримання якості життя.

Тим не менш, з'являється все більше доказів того, що інші абляційні методи можуть бути корисними в якості контролю олігометастатичного захворювання, навіть, після кількох тижнів початкової системної терапії і в разі нерадикального втручання [IV, V]. Таким чином, рекомендується повторна оцінка пацієнтів під час лікування мультидисциплінарною командою, включаючи інтервенційних радіологів та променевих онкологів (для обговорення радіочастотної абляції, стереотоксичної променевої терапії тіла (СПТТ) і інфузійних абляційних методів).

Результати пацієнтів з метастатичним колоректальним раком дійсно покращилися за останні роки, медіана виживаності в даний час досягає (майже) 30 місяців у клінічних випробуваннях.

Системне лікування

Цитостатики

Основу першої лінії паліативної хіміотерапії, а також комбінації з таргетними агентами, складає фторпіримідин (ФП) [внутрішньовенний 5-фторурацил (5-ФУ) або пероральний ФП капецитабін] в різних поєднаннях і схемах [2, 3]. Інфузійне введення 5-ФУ/лейковорину (ЛВ) менш токсичне, ніж схеми із болюсним введенням і тому бажані для застосування. Оральний ФП капецитабін є альтернативою внутрішньовенному 5-ФУ/ЛВ [4, 5]. Поєднана хіміотерапія з 5-ФУ/ЛВ/оксаліплатин (FOLFOX) або 5-ФУ/ЛВ/іринотекан (FOLFIRI) забезпечує більш високий рівень відповіді (РВ), більшу виживаність без прогресування (ВБП) і кращу загальну виживаність (ЗВ), ніж 5-ФУ/ЛВ [I, V] [2, 3, 6, 7]. FOLFOX і FOLFIRI, мають подібну дію, але мають різний профіль токсичності: більша частота облісіння і, в більшості досліджень, більша частота важкої діареї характерні для іринотекану, полінейропатії притаманні для оксаліплатину [I, V] [6, 8]. Вони також мають потенційно різну взаємодію з біологічними препаратами. Обидві схеми складаються з 46-48-ч болюсного введення кожні 2 тижні 5-ФУ (ЛВ5ФУ2) [6, 7]. Доза оксаліплатину в комбінації з 5-ФУ/ЛВ від 85 до 130 мг/м² кожні 2 тижні; однак, відсутні докази того, що дози у більш високому діапазоні є більш активними. Таким чином, зазвичай рекомендована доза 85 мг/м². Чотири рандомізованих дослідження показали, що комбінована хіміотерапія не перевищує ефективності послідовної терапії з точки зору загальної виживаності, і, отже, послідовна терапія, починаючи з ФП залишається допустимим варіантом для вибраних та ослаблених пацієнтів, які придатні для лікування тільки хіміотерапією [9-12] [I, V]. Тим не менш, комбінована хіміотерапія залишається кращим варіантом, оскільки вона дозволяє контролювати зростання пухлини плюс можливість деескалації ФП.

Однак, немає ідеальних критеріїв відбору для визначення, які пацієнти є кандидатами для попередньої ФП терапії. Передбачається, що сьогодні ~ 15 % пацієнтів лікуються спочатку тільки ФП. Як демонструє ретроспективний аналіз, вплив усіх трьох цитотоксичних препаратів (ФП, оксаліплатин і іринотекан) в різних послідовностях може призвести до довшої виживаності [7]. Поєднання капецитабіну та оксаліплатину (CAPOX; капецитабін 2000 мг/м²/день, 1-14 день кожні 3 тижні і

оксалиплатин 130 мг/м², 1 день кожні 3 тижні) є альтернативою комбінації 5-ФУ/ЛВ і оксалиплатину [I, A], заснованій на аналогічній дії і профілю безпеки. Оригінальний 3-х тижневий режим капецитабіну/іринотекану, ймовірно, більш токсичний, ніж 5-ФУ/ЛВ/іринотекан. Дана схема менш добре відома і менше часто використовується. Схема із зниженими дозами, імовірно, повинна бути менш токсичною при збереженні активності (капецитабін 1600 мг/м²/день протягом 2 тижнів і іринотекан 200 мг/м², день 1 кожні 3 тижні) Дані про триплетну комбіновану цитотоксичну терапію із 5-ФУ, оксалиплатином і іринотеканом цікаві, але залишаються спірними: італійське рандомізоване дослідження фази III показало кращий результат для пацієнтів з FOLFOXIRI в порівнянні з FOLFIRI, в той час як грецьке дослідження не показало жодних відмінностей [13, 14].

Друга лінія хіміотерапії повинна бути запропонована для пацієнтів із задовільним загальним статусом і функціональним станом. У хворих, нечутливих до режиму на основі іринотекану, друга лінія лікування повинна складатися з оксалиплатину, що входить в комбінації (FOLFOX і CAPOX). У пацієнтів, рефрактерних до FOLFOX або CAPOX, режим на основі іринотекану пропонується в якості другої лінії лікування: монотерапія іринотеканом (350 мг/м² кожні 3 тижні) і варіації FOLFIRI [8]. Існує доказ того, що FOLFIRI має кращий терапевтичний індекс у другій лінії в порівнянні з іринотеканом в якості монотерапії, а також тому, що існують очевидні переваги безпеки FOLFIRI порівняно з іринотеканом кожні 3 тижні [9] [I, B].

Біологічні таргетні агенти

Моноклональні антитіла (бевацизумаб) або білки (афліберсепт) проти фактора росту ендотелію судин (VEGF) і проти рецептору епідермального фактора росту (EGFR), в поєднанні з хіміотерапією повинні розглядатися у пацієнтів з мКРР, оскільки вони покращують результат лікування метастатичного колоректального раку. Тільки випробування комбінації цитотоксичної і біологічної таргетної терапії однаково демонстрували медіану виживаності, що перевищує 24 місяці.

Анти-VEGF стратегія. Бевацизумаб, антитіло, яке зв'язується з циркулюючими VEGF-A, збільшує активність будь-якого активного цитотоксичного режиму. Бевацизумаб продемонстрував збільшення виживаності, ВБП і РВ при терапії першої лінії в комбінації з 5-ФУ/ЛВ/іринотекан і в поєднанні з 5-ФУ/ЛВ або лише капецитабіном [I, B] [11, 15-17]. Бевацизумаб також було показано для поліпшення ВБП в поєднанні з ФП + оксалиплатин в першій лінії лікування метастатичного колоректального раку [I, B] [18]. Поєднання FOLFOXIRI та бевацизумабу продемонструвало найкращі ВБП і РВ, ніж FOLFIRI + бевацизумаб в дослідженні з також найдовшою виживаністю зареєстрованою на сьогодні [19]. Бевацизумаб зазвичай продовжується в комбінації з цитотоксичним агентом/комбінації до прогресування або прояву токсичності. Бевацизумаб також покращує виживаність і виживаність без прогресування захворювання в комбінації з FOLFOX в якості терапії другої лінії [I, B] [20]. Крім того, доведено, що продовження бевацизумабу при зміні цитотоксичності у другій лінії після прогресування в першій лінії, покращує результат (виживаність і ВБП) [21] [I, B]. Бевацизумаб має специфічні побічні ефекти: артеріальна гіпертензія, протеїнурія,

артеріальні тромбози, кровотеча із слизових оболонок, перфорації шлунково-кишкового тракту і проблеми загоєння ран, але не призводить до збільшення побічних ефектів пов'язаних з хіміотерапією. Не існує перевірених прогностичних молекулярних маркерів, характерних для бевацизумабу.

Афліберсепт, рекомбінантний білок, який блокує діяльність VEGF-A, VEGF-B і фактору росту плаценти, покращує виживаність, ВБП і РВ при поєднанні з другою лінією терапії FOLFIRI попередньо пролікованих пацієнтів оксаліплатином або пацієнтів, які не були попередньо проліковані бевацизумабом в першій лінії [22]. Афліберсепт має схожу VEGF-пов'язану токсичність у порівнянні з бевацизумабом, але спостерігається більша частота несприятливих явищ хіміотерапії: діарея, нейтропенія, астения та стоматит. Регорафеніб - це пероральний мультитаргетний інгібітор тирозинкінази, який демонструє значне поліпшення виживаності та виживаності без прогресування захворювання у пацієнтів рефрактерних до всіх доступних цитотоксичних препаратів та бевацизумабу, а також анти-EGFR антитіл; він може бути запропонований в якості стандартного лікування останньої лінії у придатних і мотивованих пацієнтів з мКРР [I, B] [23].

Анти-EGFR терапія і молекулярне дослідження RAS статусу як обов'язкова умова. Анти-EGFR антитіла, цетуксимаб і панітумумаб, беруть активну участь у різних лініях терапії і в різних комбінаціях. Було продемонстровано, що (потенціал) переваги анти-EGFR антитіл у всіх лініях лікування і/або в якості монотерапії або в комбінації з будь-яким режимом хіміотерапії обмежений у пацієнтів виключено RAS-мутації. Було доведено, що «розширений RAS» аналіз (у тому числі виявлення мутацій в екзонах 3 і 4 гена KRAS, а також мутацій в гені NRAS [екзони 2-4]) перевершує аналіз KRAS (екзон 2) у прогнозуванні і більше ефективності в розширеному RAS дикого типу (WT) пацієнтів і потенційно шкідливого впливу на пацієнтів прихованої RAS мутації в геномі пухлини [II, A] [24-27].

Таким чином, наявність розширеного статусу RAS є необхідною умовою для будь-якого використання анти-EGFR антитіл. відповідно до положень Європейського агентства з лікарських засобів (EMA), анти-EGFR антитіла не повинні бути використані в іншому випадку [28].

Для отримання додаткової інформації див. розділ «персоналізована медицина». Слід зазначити, що навіть якщо випробування в наступному параграфі повідомляють про наявний статус KRAS WT, рекомендовано отримати розширений аналіз RAS WT статусу в якості обов'язкової попередньої умови.

Активність анти-EGFR антитіл так само актуальна пізніше, як і на початковій лінії лікування метастатичного колоректального раку. Цетуксимаб і панітумумаб активні в якості окремих агентів для лікування хіміорефрактерного метастатичного колоректального раку. Було показано, що цетуксимаб покращує виживаність хіміорефрактерних пацієнтів у порівнянні з кращою підтримуючою терапією (BSC) [I, B] [29, 30]. Панітумумаб покращує виживаність без прогресування захворювання у порівнянні з BSC при хіміорефрактерному метастатичному (K) RAS WT КРР [I, B] [31, 32]. Дослідження панітумумабу не демонструють різницю у виживаності у зв'язку з перехресним дизайном дослідження [31, 32]. Обидва анти-EGFR антитіла мають порівнянну клінічну діяльність в якості одного агента в хіміорефрактерних

пацієнтів, як показано у фазі III дослідження прямого порівняння [I, B] [33]. У хіміорефрактерних пацієнтів комбінація цетуксимабу з іринотеканом більш активна, ніж монотерапія цетуксимабом [II, A] і є показанням лікування при хіміорефрактерній формі (K) RAS WT метастатичного колоректального раку [29, 31, 32, 34].

В ході досліджень другої лінії, поліпшення РВ і ВБП було показано при застосуванні анти-EGFR антитіл в поєднанні із схемами на основі іринотекану, хоча ніяких переваг виживаності не було продемонстровано, ймовірно, також через перехресну реакцію до анти-EGFR антитіл в більш пізніх лініях [I, B] [35-37].

І цетуксимаб і панітумумаб підвищили активність цитотоксичних дублетів в якості терапії першої лінії у (K) RAS WT пацієнтів. Були продемонстровані переваги у виживаності, ВБП і РВ для комбінації FOLFIRI/цетуксимаб в порівнянні з одним лише FOLFIRI в якості терапії першої лінії (K) RAS WT [I, B] [38-40]. Повідомлялося про поліпшення РВ і ВБП з комбінацією FOLFOX і цетуксимабу у пацієнтів з (K) RAS WT в якості першої лінії терапії, але не завжди підтверджено в першій лінії терапії з іншими схемами на основі оксаліплатину, таких як FLOX і CAPOX [41-44]. Панітумумаб також збільшує об'єктивний РВ (ОРВ), ВБП і ЗВ в поєднанні з FOLFOX в якості першої лінії терапії RAS WT лікування метастатичного колоректального раку [24, 25]. Таким чином, анти-EGFR антитіла не рекомендуються в комбінації із схемами на основі капецитабіну [42].

Анти-EGFR антитіла індукують вугрові висипання у більшості пролікованих хворих. Гіпомагніємія інший побічний ефект, який потребує моніторингу. Цетуксимаб являє собою гібридне антитіло, яке дає більш часті алергічні реакції, ніж людське моноклональне антитіло панітумумаб.

Який вибір має переваги: анти-EGFR-стратегія або стратегія анти-VEGF у пацієнтів з RAS WT мКРР? На сьогодні доступні дані з трьох прямих досліджень фази III: дослідження AIO/FIRE-3, в яких порівнювали FOLFIRI + цетуксимаб з FOLFIRI + бевацизумаб, не виявили відмінності в РВ (первинна кінцева точка) або у ВБП в як на початку проаналізованій когорти KRAS WT [45], так і в когорті RAS WT, проаналізованій пізніше [46]. Однак, перевага у виживаності (вторинна кінцева точка) була у пацієнтів, які отримували цетуксимаб, ніж у пацієнтів без бевацизумабу в когорті з KRAS WT і ще більш вражаючою в когорті RAS WT (HR 0,70) [46], а також різниця РВ у відповідності з незалежним оглядом відповідей [47]. Проте, відсутність різниці у відносному РВ, ВРВ і ВБП, а обмеження переваг ЗВ, вторинної кінцевої точки, не зовсім зрозуміло. Подібну картину [переваги ЗВ в когорті RAS (ретроспективний аналіз, вторинна кінцева точка) без різниці в ЗВ і ВБП (первинна кінцева точка)] спостерігали в меншому дослідженні фази II, в якому порівнювали FOLFOX з панітумумабом або бевацизумабом [48]. Цей процес фази III не мав жодної формальної гіпотези для порівняння. Нещодавно, велике дослідження (N = 1140) США Intergroup CALGB/SWOG 80405 повідомили результати щодо відсутності суттєвої різниці в ЗВ (первинна кінцева точка) при об'єднанні будь-якої схеми хіміотерапії (FOLFOX [73 %] або FOLFIRI, відповідно до рішення дослідника) з бевацизумабом або цетуксимабом (HR 0,925). Не було виявлено взаємозв'язку ЗВ з будь-яким типом хіміотерапії. Тим не менш, у даний

час доступний аналіз цього дослідження обмежений хворими з пухлиною KRAS WT; аналіз пацієнтів RAS WT очікується в кінці 2014 року і буде мати важливе значення для того, щоб зробити остаточні висновки про найкращий варіант лікування. До тих пір комбінацію хіміотерапії (FOLFOX/FOLFIRI) + антитіла слід розглядати як адекватну, і прийняття рішення повинно бути комплексним, беручи до уваги багато клінічних факторів, а також переваги для пацієнта (див. «Стратегія лікування»).

Анти-EGFR антитіла не слід поєднувати з бевацизумабом [I, B] [49].

Мультикіназні інгібітори. Регорафеніб це пероральний мультикіназний інгібітор, що інгібує декілька функцій, включаючи ангиогенезис. Регорафеніб продемонстрував свою ефективність у хворих, попередньо пролікованих усіма іншими варіантами у фазі III великого дослідження, де було отримано тривалу ЗВ в порівнянні з плацебо [I, B] [23]. Останнім часом, результати були підтверджені в меншому рандомізованому дослідженні в Азії: пацієнти були менш інтенсивно попередньо проліковані [50]. Таким чином, регорафеніб слід розглядати як стандартну опцію в попередньо пролікованих пацієнтів [I, B]. Найбільш характерні побічні ефекти включають: специфічна реакція рука-нога-шкіра, втома і підвищення рівня печінкових ферментів, що погіршує загальний стан пацієнтів та адекватне функціонування органів.

Коментар робочої групи:

Згідно клінічних рекомендацій NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Rectal Cancer. Version 1.2015 регорафеніб рекомендується як лікувальна опція для пацієнтів з метастатичною хворобою при прогресуванні після проведення всіх затверджених стандартних схем хіміотерапії.

Стратегія лікування

Визначення (потенційної) мети лікування є важливим як для інтеграції мультидисциплінарного підходу, так і вибору першої лінії системної терапії.

Відповідні фактори пов'язані з пухлиною і хворобою загалом, такі як клінічна картина і природа пухлини (наприклад, метастази обмежуються печінкою та/або легеньми, динаміка прогресування, симптоми і прогностичні молекулярні або біохімічні маркери), а також фактори пов'язані з пацієнтом (супутні захворювання і очікування пацієнта).

Створено практичний підхід до підгруп пацієнтів, серед яких виділяють чотири клінічно визначені групи [51]:

- *Група 0:* В першу чергу технічно R0 резектабельні метастази печінки або легені і не «біологічні» відносні протипоказання (наприклад, рецидиви протягом ад'ювантної терапії і т.д.).

Попередня резекція як опція, особливо, коли метастази обмежені в кількості і розмірах. Тим не менш, тільки фаза III дослідження в цій ситуації продемонструвала перевагу в виживаності без ознак прогресування і не значне поліпшення ЗВ (51 % за 5 років), якщо проводять періопераційне лікування FOLFOX [I, B] [52, 53].

- *Група 1:* Потенційно резектабельні метастази і з лікувальною метою.

Досягнення стану без ознак прогресування після скорочення хіміотерапії дозволяє провести повторну операцію, що може дати потенціал довгострокової виживаності або виліковування. Таким чином, в цій групі найбільш активна "індуктивна" хіміотерапія повинна бути обрана заздалегідь.

Дані з рандомізованих випробувань свідчать про те, що додавання таргетних агентів з цитотоксичним ефектом у дублеті або навіть триплеті може бути найбільш ефективним у поєднанні, але схема FOLFOXIRI з і без бевацизумабу також призвела до високих РВ. На сьогодні не існує ні великих рандомізованих досліджень, ні набору даних для порівняння (FIRE-3, CALGB/SWOG 80405) в даній конкретній когорті, які б дозволили зробити остаточний висновок стосовно того, який режим має переваги у використанні. У перехресному порівнянні FOLFIRI/FOLFOX з перспективною плановою оцінкою в дослідження AIO/FIRE-3 при (K) RAS WT пухлинах [47], анти-EGFR антитіла виявляються більш ефективними з точки зору зменшення пухлини [47] (і, отже, теоретично вторинно резектабельні), ніж комбінації на основі бевацизумабу [II, B] [46]. FOLFOXIRI ± бевацизумаб може бути альтернативним варіантом.

- *Група 2:* Дисемінована хвороба, технічно «ніколи»/навіть чи резектабельна потребує проміжного інтенсивного лікування. Мета лікування - паліативна. У пацієнтів з більш агресивними симптомами чи поширеним захворюванням, дуже активне лікування першої лінії з високою ймовірністю індукувати регрес метастазів за короткий проміжок часу, ймовірно, є найкращим варіантом.

У цій групі хворих цитотоксичний дублет в поєднанні з таргетним агентом зазвичай рекомендуються і повинні розглядатися в якості кращого варіанта. Найбільш часто рекомендується таргетний агент бевацизумаб, з точки зору широкого спектру підходів до медичного догляду, враховуючи той факт, що бевацизумаб розглядається в якості ранніх ліній лікування (перше і друга лінія), має кращий суб'єктивний профіль з точки зору симптоматичної токсичності, і що активність анти-EGFR антитіл, принаймні, актуальні в більш пізніх лініях в порівнянні з ранніми лініями [IV, B]. В якості альтернативного варіанту у пацієнтів з пухлиною RAS WT також може бути розглянута терапія першої лінії FOLFOX або FOLFIRI плюс анти-EGFR антитіла, зокрема, у пацієнтів з відповідними симптомами, пов'язаних з пухлиною, у зв'язку більш раннього початку реакції. Поява даних прямого порівняння допоможе уточнити схеми лікування в цій групі хворих.

У пацієнтів, що відповідають на первинно обране лікування, повторний розгляд варіантів лікування повинен проводитись мультидисциплінарною командою. У олігометастатичних пацієнтів можуть бути додатково розглянуті абляційні методи лікування, оскільки вони можуть розширити інтервал без прогресування навіть без системного лікування.

У пацієнтів без опції додаткової абляційної терапії може бути розглянуто зменшення на початку обраної комбінації. Відомо, що в комбінації з оксаліплатином може бути скорочення 5-ФУ/ЛВ в якості підтримуючої терапії через кілька місяців [54]. Стосовно 5-ФУ/ЛВ/оксаліплатин у комбінації з бевацизумабом два

дослідження фази III останнім часом показали, що активна підтримуюча терапія (фторпіримідини і бевацизумаб) продовжує виживаність без прогресування захворювання, без істотного поліпшення ЗВ у порівнянні з повним припиненням через 4,5-6 місяців курсу лікування [II, B] [55, 56]. Таким чином, активне технічне обслуговування слід розглядати як стандарт, хоча повне припинення може розглядатися у відповідних пацієнтів (наприклад, з низькою поширеністю пухлини).

Група 3: Нерезектабельне метастатичне захворювання неінтенсивне/послідовне лікування.

Для цих пацієнтів максимальне скорочення метастазів не основна мета лікування. Без наявних чи незворотних симптомів і обмеженому ризику для швидкого погіршення, метою є скоріше запобігання прогресування пухлини і продовження життя з мінімальним лікуванням. Важливе інтенсивне обговорення з пацієнтами щодо співвідношення переваги/ризика має важливе значення. Пацієнтам може бути запропонована комбінована терапія цитотоксичний агент ± біологічний тергетний агент або стратегія ескалації, яка починається з ФП в поєднанні з бевацизумабом [I, B]. При прогресуванні доцільно розглянути оксалиплатин- або іринотекан-комбіновану стратегію (послідовний підхід) з біологічним цільовим агентом.

Не існує рандомізованих досліджень, які порівнюють біологічні таргетні препарати другої лінії. У пацієнтів, яким почали першу лінію терапії з бевацизумабу (у комбінації з цитотоксичним дублетом), варіантом є бевацизумаб, афліберсепт, у пацієнтів з RAS WT - анти-EGFR антитіла, такі як цетуксимаб або панітумумаб. Рекомендації по вибору включають в себе вибір лікування першої лінії, біологію захворювання, молекулярну характеристику пухлини, час проведення першої лінії терапії (дуже короткий курс лікування бевацизумабом не на користь продовження бевацизумабу), токсичність агентів, знання щодо активності анти-EGFR антитіл в більш пізніх лініях і наявність препаратів [51].

Як зазначалося раніше, оптимальна тривалість хіміотерапії метастатичного колоректального раку залишається спірною. Варіантами є: стаціонарний період лікування (3-6 місяців), підтримуюча терапія після початку «індукційної терапії» або лікування до прогресування або прояву токсичності. Переривання комбінованої хіміотерапії або менш інтенсивне лікування цитотоксичними агентами слід розглядати, якщо виникає кумулятивна токсичність, якщо метастази нерезектабельні або при досягненні контролю захворювання. Підтримуюче лікування лише у поєднанні бевацизумабу з ФП подовжує виживаність без прогресування захворювання у порівнянні з повним припиненням лікування після початкової комбінованої хіміотерапії [I, A] [55, 56]. Поновлення комбінованої хіміотерапії, як правило, показано у разі прогресування [II, B] [51].

Важливо розглянути концепцію безперервного догляду в стратегічному виборі режиму або послідовності різних ліній [51]. Дійсно, було показано, що, якщо більша кількість пацієнтів можуть бути чутливі до впливу всіх доступних цитотоксичних препаратів, виживаність довша, і цілком імовірно, що ця концепція може також бути екстрапольована на біологічні таргетні агенти. Таким чином, можуть бути розроблені різні сценарії (рис. 1). Вибір одного з сценаріїв буде залежати від

молекулярної характеристики пухлини, мети лікування, токсичності препаратів і знання того, що анти- EGFR антитіла також мають високу активність в наступних лініях і очікування пацієнта, як обговорювалося в тексті.

Видалення віддалених метастазів

Хірургічна резекція R0-резектабельних метастазів колоректального раку в печінку є потенційно радикальним лікуванням, є дані щодо рівня 5-річної виживаності близько 20 % - 45 %. Критерії для R0-резекції печінкових метастазів не стандартизовані і змінюються залежно від досвіду міждисциплінарної команди експертів. Резектабельність не обмежена за кількістю, розміром або залученні двох часток. Рішення про технічну резектабельність ґрунтується на декількох факторах, включаючи такі «технічні» аспекти, як можливість виконання R0 резекції з достатньо збереженою печінкою (> 30%), різноманітні хірургічні маневри, а також наявність резектабельних позапечінкових метастазів і супутніх захворювань пацієнта. Крім того, "онкологічна" резектабельність повинна бути включена до дерева рішень: критерії біології хвороби (наприклад, синхронні чи метакронні, агресивність та час прогресії пухлини) є важливими, але це не так легко оцінити. До 75 % цих пацієнтів буде мати рецидив після резекції печінкових метастазів, причому більшість виникають у печінці [II, A]. Це не грає ніякої ролі для часткової паліативної резекції метастазів. Інші абляційні методи, такі як радіочастотна абляція або СПТТ, можуть бути додатково залучені до оперативного втручання, щоб отримати R0 резекцію або можуть стати альтернативою для резекції в разі невдалої анатомічної локалізації для резекції, з тим щоб зберегти більшу частину печінки. Резекція резектабельних легневих метастазів також передбачає 25 % - 35 % 5-річну виживаність в ретельно відібраних пацієнтів. Хоча резекція метастазів в легені не так добре вивчена, R0 резекція метастазів в легені також може бути рекомендована за аналогією з резекцією метастазів у печінці [51, 52, 57-61].

Є дві потенційні стратегії (нео-)ад'ювантної терапії у хворих з резектабельними метастазами у печінці: післяопераційної ад'ювантної хіміотерапії з FOLFOX протягом 6 місяців або періопераційної хіміотерапії (3 місяці до і 3 місяці після резекції метастазів). У пацієнтів з резектабельними метастазами в печінку, періопераційна комбінована хіміотерапія з режимом FOLFOX покращує виживаність без прогресування захворювання на 7 % - 8 % за 3 роки, хоча виживаність не суттєво більше, [I, B] [52, 53]. Випробування сучасної післяопераційної ад'ювантної хіміотерапії мають багато недоліків, але передбачається, що хіміотерапія на основі оксаліплатину протягом 6 місяців після резекції метастазів не покращить результат, якщо пацієнтам не буде проведено ад'ювантної терапії (на основі оксаліплатину) для II або III стадії хвороби протягом 12 місяців. Тим не менш, немає жодних даних рандомізованих досліджень, які підтверджують ефективність такого підходу. На вибір періопераційної хіміотерапії або післяопераційної ад'ювантної хіміотерапії може впливати біологія хвороби, давність метастазів (синхронні проти метакронних) або від кількості та розміру метастазів. Не існує доказів, що додавання біологічних цитотоксичних дублетів покращує результат резектабельності метастазів в порівнянні з лише цитотоксичним дублетом в поєднанні з резекцією метастазів [51, 52, 57-60]. Останні

дані навіть припускають, що додавання цетуксимабу до FOLFOX може бути шкідливим для пацієнтів з резектабельними метастазами [II, D] [62].

Спочатку неоперабельні метастази у печінку (група 1), можуть стати резектабельними після скорочення хіміотерапії (перетворення в резектабельну хворобу), і якщо так, резекція (\pm аблятивні методи) слід розглядати після міждисциплінарних дискусій з експертною групою.

Патологічна відповідь представляється сурогатною для прогнозування результату. Таким чином, у пацієнтів з потенційно резектабельними метастазами, мета часто для досягнення високої RECIST PB того, щоб перетворити неоперабельні метастази в технічно резектабельні метастази. У пацієнтів, у яких метастази не виявляються при стандартній візуалізації, мікроскопічно хвороба часто і досі наявна, що потребує міждисциплінарного обговорення оптимальної стратегії.

Операція може бути виконана безпечно через 3-4 тижні після останнього курсу хіміотерапії \pm цетуксимаб або 6 тижнів після хіміотерапії + бевацизумаб.

Резекція метастазів повинна здійснюватися, як тільки метастази є технічно резектабельні, оскільки тривале застосування хіміотерапії може призвести до збільшення токсичності печінки та більшої частоти післяопераційних ускладнень. Післяопераційні ускладнення більшою мірою пов'язані з тривалістю хіміотерапії, ніж з типом хіміотерапії, хоча оксаліплатин і іринотекан може викликати різні гістологічні зміни в паренхімі печінки: оксаліплатин пов'язані синусоїдальні ураження печінки і стеатогепатит від іринотекану [51, 52, 57-60].

Специфічні ситуації

У пацієнтів з наявними одночасно з первинним раком товстої кишки і метастазами, які страждають від симптомів первинної пухлини (наприклад, оклюзія і кровотеча), резекцію первинної пухлини слід розглядати до початку хіміотерапії.

У пацієнтів з метастатичним раком прямої кишки з симптомами первинної пухлини опромінення (можливо в поєднанні з хіміотерапією) первинної пухлини слід розглядати після обговорення з онкологом, щоб отримати оптимальний контроль симптомами [51].

У пацієнтів з перитонеальним карциноматозом циторедуктивна хірургія та гіпертермічна внутрішньочеревна хіміотерапія за участю досвідченої групи експертів можуть поліпшити виживаність без прогресування захворювання, а також виживаність для деяких пацієнтів з низьким індексом перитонеального карциноматозу, якщо можливо досягнути повної макроскопічної циторедукції [IV, V].

У пацієнтів із метастазами обмеженими печінкою при відсутності доступних хіміотерапевтичних варіантів, радіоємболізація ітрієм-90 також може продовжити час до прогресування пухлини [IV, V] [63].

Персоналізована медицина в лікуванні метастатичного колоректального раку

Коментар робочої групи: на сьогоднішній день відсутня переконлива доказова база відносно ефективності чи неефективності застосування молекулярно-генетичного профілювання для індивідуалізації ад'ювантного лікування

хворих на колоректальний рак. Даний метод дослідження не є сертифікованим в Україні та може використовуватись лише в рамках клінічного дослідження при наявності відповідної нормативно-правової бази.

Відбір пацієнтів для призначення анти-EGFR антитіл дуже важливо проводити на основі молекулярної характеристики пухлини. Початкові дослідження були зосереджені на EGFR-позитивних пухлинах, але вже зараз зрозуміло, що EGFR-позитивність, яка визначається за допомогою імуногістохімії (ІГХ), не є відповідним прогностичним маркером [34].

Пізніше було показано, що активність анти-EGFR антитіл був прикутий до пухлини KRAS дикого типу (традиційно мутації на кодони 12 і 13 екзона 2), а останнім часом було показано, що тестування має бути розширена до інших, більш рідкісних мутацій RAS: кодон 61 екзона 3 і кодони 117 і 146 екзона 4 гена KRAS і екзонів 2, 3 і 4 NRAS. Екзон 2 мутації гена KRAS відбуваються в ~ 40 % випадків KPP та і інші KRAS і NRAS мутації в ~ 10 % - 15 % пацієнтів KPP [25, 46].

Таким чином, діяльність анти-EGFR антитіл обмежується RAS WT пухлинами (і не тільки пухлин KRAS WT). Це вірно для комбінацій цетуксимабу або панітумумабу поодиночі або із схемами на основі іринотекану і оксаліплатину. Лікування з анти-EGFR антитілами може навіть зашкодити пацієнтам з мутацією RAS, особливо в поєднанні з оксаліплатином [I, A].

Приблизно 6 % - 8 % KPP пухлин є BRAF мутаціями. Мутації RAS і BRAF, як правило, є взаємовиключними [64]. Мутація BRAF є сильним негативним прогностичним біомаркером: дійсно, у пацієнтів з BRAF мутаціями лікування метастатичного колоректального раку мають дуже поганий прогноз [39]. Дані про прогностичну цінність BRAF для анти-EGFR антитіл залишаються спірними, в той же час є дані, що пацієнти з пухлинами BRAF не отримують переваг від анти-EGFR антитіл окремо або в поєднанні з цитотоксичними агентами [37, 64]. Субгруповий аналіз в італійському рандомізованому дослідженні продемонстрував, що це може бути вигідно, що можна використовувати інтенсивні режими з більшою користю для отримання максимального ефекту в цій незначній групі пацієнтів [IV, B] [19]. Інші нові маркери (наприклад, ліганди амфі- і епірегулін), а також інші геномні маркери (як пухлинні, так і ДНК у плазмі) досліджуються, але прогностичну та предикторну роль цих маркерів необхідно підтвердити.

Не існує перевірених біомаркерів дійсних для інгібіторів ангиогенезу або регорафенібу.

11. Спостереження за пацієнтами, які отримували лікування з приводу раку прямої кишки

SIGN 126: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF COLORECTAL CANCER, 2011

Пацієнти, яким провели лікувальну резекцію з приводу КРР повинні проходити спостереження з чотирьох причин:

1. Щоб виявити метастази в надії, що раннє виявлення і лікування може призвести до підвищення виживаності;
2. Для спостереження решти товстої і прямої кишки для виявлення рецидиву в просвіті/або іншого раку або аденоматозних поліпів;
3. Щоб надати психологічну підтримку пацієнтам;
4. З метою аудиту.

У цій настанові розглядаються тільки перші дві причини.

Окремі РКВ не показують переваги спостереження щодо виживаності¹⁹⁴⁻¹⁹⁸. Мета-аналізи показують, що спостереження може надати користь у виживаності шляхом раннього виявлення метастазів. Зокрема, інтервал КТ і серійне вимірювання РЕА корисні в цьому аспекті^{199,201}.

1⁺⁺
1⁺

Немає ніяких доказів, що FOBТ має якесь значення у спостереженні за хворими після лікувальної резекції.

Не було продемонстровано, що колоноскопічне спостереження поліпшує виживаність²². Якщо захворюваність на КРР збільшується після першої появи, і аденоматозні поліпи з'являються з підвищеною частотою, колоноскопічне спостереження рекомендується через п'ять років після операції та з наступним інтервалом у п'ять років²². Рішення про припинення спостереження повинно визначатися наявністю супутніх захворювань і повинно прийматися за згодою пацієнта

4

A **Пацієнти, які пройшли лікувальні резекції з приводу КРР, повинні пройти формальне спостереження з метою сприяння ранньому виявленню метастазів.**

Інтервал КТ і оцінка РЕА може мати значення у подальшому спостереженні хворих, які перенесли лікувальну резекцію з приводу КРР, але необхідні подальші дослідження, щоб визначити оптимальний підхід.

Колоноскопія рекомендується з п'ятирічним інтервалом після радикальної резекції з приводу раку товстої кишки.

У випадках, коли лікар підозрює рецидив в просвіті, показана колоноскопія.

- ☑ Лікарі повинні знати про необхідність негайного дослідження симптомів і ознак метастатичного рецидиву.

EARLY COLON CANCER: ESMO CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND FOLLOW-UP, 2013

Подальше спостереження

Незважаючи на оптимальну первинну терапію з адекватним оперативним втручанням з або без ад'ювантної хіміотерапії, у 30%-50% пацієнтів з раком товстої кишки буде рецидив, і більшість з цих пацієнтів помирають від свого захворювання.

Виявлення рецидивів завчасно є основною метою спостереження після первинної терапії, але це є клінічно значущим, тільки якщо покращує виживаність. Крім того, подальша спостереження може бути дорогим і ресурсоємним з точки зору коштів і процедур для національної системи охорони здоров'я, так необхідний інтенсивний нагляд є виправданим на хорошому рівні доказів.

У минулому не було ніяких переконливих доказів, що регулярне спостереження може поліпшити результат для радикально прооперованих пацієнтів з раком товстої кишки. Кілька досліджень не змогли продемонструвати переваги і результати старих метааналізів на основі нерандомізованих даних або поєднання з рандомізованих і групових досліджень.

В останні 10 років були опубліковані ще чотири систематичні огляди [41-44]. Всі ці дослідження показали поліпшення виживаності пацієнтів, які перенесли більш інтенсивне спостереження в порівнянні з мінімальним або взагалі без спостереження. Передбачуваний приріст ЗВ був від 7% до 13%. На основі цих даних, інтенсивне спостереження тепер слід розглядати як стандартну практику для хворих на рак товстої кишки [I, A] [45].

Поліпшення ЗВ було пов'язане з раннім виявленням рецидиву захворювання і, зокрема, з більш високим відсотком виявлення ізольованих місцевопоширених рецидивів. Було відмічено подібний рівень частоти рецидивів для інтенсивного та мінімального спостереження [46], але із сподіванням на 8,5 місяців в групі інтенсивного спостереження. Виявлення ізольованих місцевих рецидивів було збільшено в групі інтенсивного спостереження (15% порівняно з 9%, з ВР 1,61 і $P=0,011$), також повідомлялося про незначне збільшення виявлення метастазів в печінці. Абсолютне зниження смертності становило 9% -13%, порівняно з перевагами спостереження при ад'ювантній хіміотерапії в III стадії. Крім того, дослідження, включені в цей аналіз були проведені перед сучасним міждисциплінарним підходом до метастатичної хвороби, і, отже, реальні переваги в клінічній практиці в даний час можуть бути ще більш очевидними.

Незважаючи на ці результати, останні дані як і раніше продемонстрували низький рівень дотримання рекомендацій щодо подальшого спостереження. Це може бути пов'язано з труднощами у визначенні, що є кращим діагностичним методом у подальшому спостереженні.

Дійсно, хоча об'єднані дані дозволяють припустити, що переваги у виживаності пов'язані з інтенсивним подальшим спостереженням, різномірність досліджень, включених в ціх метааналізах не дозволяють оцінити, який вид нагляду повинен

застосовуватися в клінічній практиці. Здається очевидним, що більші дослідження кращі, ніж менші, що в свою чергу краще, ніж відсутність подальшого спостереження, але це практично неможливо, щоб рекомендувати оптимальну стратегію з адекватним рівнем доказів. Насправді, «інтенсивні» заходи в одному випробуванні можуть бути схожими на «мінімальні» заходи в іншому дослідженні; інтервали спостереження і тривалість спостереження не можуть бути екстрапольовані на метааналіз даних. Тільки дослідження, включаючи визначення РЕА та/або візуалізацію печінки, досягають значних поліпшень у виживаності, але всі дослідження, які розглядають візуалізацію печінки також включені моніторинг РЕА крові; РЕА саме по собі не демонструє переваг в окремих дослідженнях і продемонструвала зниження смертності тільки в мета-аналізів [47]. Незважаючи на це, зростання РЕА часто є першим сигналом рецидиву: позитивні значення можуть бути виявлені за 1,5-6 місяці до клінічних проявів або інструментальної діагностики. Є хибнопозитивні темпи РЕА висоті 7 % -16 % і помилково-негативних темпів до 40 %. Моніторинг РЕА також ефективний у пацієнтів без підвищення показників при передопераційному обстеженні: у цих пацієнтів, подальше підвищення спостерігалось в 44 % пацієнтів з рецидивами. Нема жодних доказів, що інші лабораторні тести можуть бути корисні.

Що стосується візуалізації печінки, то КТ, як було показано, більш чутлива, ніж УЗД (0,67 порівняно з 0,43), але підвищення контрастності у сучасних УЗД може істотно підвищити чутливість даного методу. Рецидив у грудній порожнині може бути виявлений на КТ: легені це перше місце рецидиву у 20% пацієнтів, а резекція легені може визначити у 30% 5-річну виживаність. На противагу цьому, нема жодних даних на користь регулярного проведення рентгенографії грудної клітки.

Метахронний первинний рак може бути виявлений з частотою 0,7% протягом перших 2 років після радикальної операції, але нема ніяких доказів на користь поліпшення виживаності шляхом виявлення інтралюмінального рецидивуючого раку, і, отже, нема ніяких доказів необхідності інтенсивного ендоскопічного спостереження. Якщо товста кишка без пухлини або поліпів спостерігається через 1 рік після резекції, колоноскопія повинна проводитися через 3-5 років. У цій області, конкретні рекомендації засновані головним чином на рівні доказів II і III, особливо щодо інтервалів часу та тривалості спостереження [48].

Нещодавно повідомлявся аналіз індивідуальних даних рандомізованих досліджень пацієнтів з великою пухлиною товстої кишки після ад'ювантної хіміотерапії: > 20 000 пацієнтів показало, що у 82% із стадією III і 74% із стадією II рецидиви раку товстої кишки діагностується протягом перших 3 років після первинної резекції раку [49].

Запропоновані рекомендації полягають у наступному [50]:

I. У хворих на рак товстої кишки повинно проводитися інтенсивне спостереження [I, A].

II. Анамнез, фізикальний огляд та визначення РЕА рекомендується кожні 3-6 місяців протягом 3 років і кожні 6-12 місяців через 4 і 5 років після операції [II, B].

III. Колоноскопія повинна проводитися протягом першого року і кожні 3-5 років після цього, з метою виявлення метакронної аденоми і раку [III, B].

IV. КТ грудної клітки та черевної порожнини кожні 6-12 місяців протягом перших 3 років необхідні у пацієнтів з високої групи ризику щодо виникнення рецидиву [II, B].

V. Висококонтрастне УЗД може замінити КТ черевної порожнини [III, C].

VI. Нема доведених переваг використання інших лабораторних та рентгенологічних досліджень і повинні бути обмежені, проводитись лише у пацієнтів з підозрілими симптомами.

Довгострокові наслідки: плани по догляду за виживаністю

Таким чином подальше спостереження є стандартною практикою після завершення лікування. Воно складається з періодичних відвідувань і досліджень, які зазвичай проходять в спеціалізованому закладі іноді протягом тривалих періодів після закінчення лікування. Тим не менш, в останні роки зростає усвідомлення того, що для кращої виживаності після завершення лікування раку необхідно більше, ніж спостереження. У цих умовах лікар загальної практики відіграє значну роль [51].

Хворі, які перенесли КРР, в даний час представляють третю за величиною групу тих, хто має довгострокову виживаність після раку у країнах Западу, ~ 11 % населення.

Плани по догляду за виживаністю стають все більшим пріоритетом у рамках програм боротьби з раком, підтримка хворих на рак товстої кишки та їх супровід з подальшими рекомендаціями це тільки частина допомоги пацієнтам для відновлення свого здоров'я після лікування.

Дані мета-аналізу Tjandra [44] повідомили про перевагу в інтенсивному руку, але це перевага була значно менша. Справді, в цьому систематичному огляді було відзначено, що, незважаючи на переваги в загальній виживаності і в частоті повторних резекцій, смертність від раку була зменшена, а виживаність покращена не лише за рахунок раннього виявлення та лікування хронічних захворювань. Інші фактори, що сприяють поліпшенню виживаності у цих пацієнтів може включати в себе лікування супутніх захворювань, дотримання раціонального харчування і ведення здорового способу життя, а також достатня психологічна підтримка.

Основні елементи, що сприяють виживаності [52]:

I. Профілактика рецидивів і нового раку (класичний підхід до спостереження).

II. Втручання з приводу ускладнень раку та їх лікування (реабілітація).

III. Оцінка медичних і психологічних віддалених наслідків (сучасний підхід до спостереження).

IV. Зміцнення здоров'я (формування здорового способу життя, профілактика супутніх захворювань і т.д.).

Більшість пацієнтів, що перенесли КРР, доповідають про гарну якість життя після їх лікування, але деякі проблеми все ще спостерігаються. Деякі пацієнти можуть мати дисфункцію кишечника: пронос, закреп, кишкова непрохідність, болі. Геміколектомія може призвести до послаблення стільця, але, як правило, функція нормалізуються через деякий час, також хірургічне втручання може привести до утворення спайок. Важливо проводити консультації дієтолога і запропонувати використання без рецептурних лікарських засобів (наприклад, клітковина, проносні,

антидіарейні). Пацієнти, які отримували оксалиплатин можуть відчувати оніміння або больові відчуття [53].

Більше 76 % пацієнтів, що вижили після раку товстої кишки > 65 років, тому довгострокова виживаність не проблема для більшості пацієнтів, але в молодих людей робота і фінансові проблеми являють собою важливе питання для розгляду.

Хоча після перенесеного раку пацієнти часто почувають себе добре, були зареєстровані вищі темпи розвитку психологічної депресії. Оцінка дистресу повинна розглядатися, але доказів про ефективність психологічної допомоги серед таких пацієнтів обмежені.

Більшість пацієнтів з раком товстої кишки, які залишилися в живих помирають від інших причин. Отже, питання догляду у загальній та профілактичній медицині дорівнюють за важливістю під опікою раку індексу. Це просте міркування часто не застосовується в клінічній практиці. Недавній аналіз [54] показав, пацієнти мають менше шансів отримати рекомендовані подальші заходи при хронічних станах, таких як стенокардія, застійна серцева недостатність і хронічні захворювання легень, і отримувати менше деяких видів профілактичної допомоги в порівнянні з контрольною групою. Наприклад, пацієнти з діабетом, які залишилися в живих після раку, рідше мають профілактичні перевірки зору, і дані показали тенденцію до менш інтенсивного моніторингу HbA1c.

Незважаючи на те, що в даний час, це питання вважається експериментальним, розвиток планів щодо турботи про виживаність, безумовно, найближчим часом буде одним з основних питань для онкологів-гастроентерологів.

RECTAL CANCER: ESMO CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND FOLLOW-UP, 2013

Подальше спостереження та довгострокові наслідки

Наступні заходи необхідні для виявлення пацієнтів, які потребують операції або інших терапевтичних методів, паліативної допомоги, щоб запобігти розвитку повторного колоректального раку.

Існують деякі докази того, що систематичне спостереження після успішного лікування покращує виживаність хворих, але частота і обсяги спостереження остаточно не визначені [38].

Рекомендації щодо мінімального обсягу спостереження виглядають наступним чином:

Из NCCN

Клінічна оцінка: якщо можливо кожні 6 місяців протягом 2 років [V, D]. Проведення колоноскопії повинно здійснюватися протягом першого року, якщо не було зроблено під час діагностики (наприклад, якщо була обструкція) [I, A].

а) Анамнез і колоноскопія з резекцією поліпів товстої кишки кожні 5 років у віці до 75 років [I, B].

б) клінічні, лабораторні та радіологічні дослідження не мають доведеної користі і повинні бути обмежені для пацієнтів з підозрілими симптомами [IV, A].

12. ПАЛІАТИВНА ДОПОМОГИ ТА ЛІКУВАННЯ СИМПТОМІВ ПРИ ПІЗНІЙ СТАДІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ

SIGN 126: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF COLORECTAL CANCER, 2011

Як і при раку будь-якої локалізації, важливо допомогти пацієнтам зрозуміти, на якому етапі захворювання вони знаходяться щодо стадії і чого вони можуть або не можуть реально досягти.

12.1. НАПРАВЛЕННЯ НА ПАЛІАТИВНЕ ЛІКУВАННЯ

Є багато повідомлень про незадоволені потреби, як фізичні, так і емоційні у пацієнтів з поширеним КРР, які призводить до думки, що пацієнти можуть отримати користь від доступу до послуг паліативної допомоги до початку "термінальної" фази²⁰².

- Пацієнти з поширеним КРР, чий фізичні або емоційні симптоми важко контролювати, повинні звертатися до фахівця в області паліативної допомоги без затримки.

12.2. СИМПТОМАТИЧНЕ ЛІКУВАННЯ

Хворі з прогресуючим захворюванням часто мають кілька симптомів. Біль, втома і емоційні розлади є найбільш частими, а кількість і тяжкість симптомів зростає при поширенні раку²⁰³.

12.2.1. БІЛЬ

Біль широко поширений у тяжкохворих пацієнтів з раком і його тяжкість недооцінюється²⁰⁴. У національному аудиті 58% онкологічних хворих в лікарні відзначали свій біль як помірний або сильний²⁰⁵. 3

Біль у животі є загальною проблемою, він може викликатися самою пухлиною або непрохідністю кишечника. Він також може бути пов'язаний з метастазами в печінку або сонячне сплетіння.

Ураження сонячного сплетіння, попереково-крижового корінця, спинного мозку або синдром кінського хвоста можуть викликати болі в розподілі нервових корінців, який важко описати, може бути печіння, оніміння, поколювання, стріляючий біль або як зубний біль. Лікування болю вимагає мультидисциплінарного підходу, і, хоча біль може відповідати на опіоїди, додаткові препарати, такі як габапентин, амітриптилін або кетамін можуть бути застосовані. Болі в промежині і тенезми можуть відповідати на опіати і такі засоби як габапентин.

З більш детального обговорення оцінки болю і лікування див. настанову SIGN з контролю болю у пацієнтів з раком¹⁵³.

12.2.2. ЗЛОЯКІСНА КИШКОВА НЕПРОХІДНІСТЬ

Пацієнтів, у яких розвивається непрохідність тонкого або товстого кишечника, і яким операція не підходить, можна лікувати в більшості випадків без внутрішньовенних вливань або назогастрального зонда. Біль (вісцеральний і коліки), нудоту і блювання, часто можна контролювати впродовж тижнів анальгетиками, протиблювотними засобами і антисекреторними препаратами парентерально – найчастіше драйвером шприца. Завдяки чому пацієнти можуть їсти і пити. Парентеральна гідратація іноді показана для контролю нудоти, в той час як регулярне пероральне лікування є методом вибору при сухості у роті²⁰⁶. Кокранівський огляд зробив висновок, що докази того, що кортикостероїди (дексаметазон 6-16 мг внутрішньовенно) можуть допомогти у вирішенні проблеми обструкції у деяких пацієнтів з декількома побічними ефектами, слабкі²⁰⁷.

1+
4

D Медикаментозні заходи, такі як анальгетики, протиблювотні й антисекреторні препарати повинні застосовуватися окремо або в комбінації, щоб зменшити симптоми кишкової непрохідності.

12.2.3. ВТОМА

Втома була визначена як загальна проблема у пацієнтів²⁰⁸. За відсутності корекції причини в деяких випадках кортикостероїди можуть бути корисними²⁰⁹.

12.2.4. ХАРЧУВАННЯ І ВТРАТА ВАГИ

Пацієнти та сім'ї з розумінням ставляться до того, що пацієнти можуть їсти. Хоча немає ніяких доказів того, що харчові добавки, парентеральне або ентеральне харчування приносять користь у запобіганні кахексії при раку, коли хвороба вже розвинулася, з'являються докази, що вони можуть бути корисними на ранніх стадіях²¹⁰. В разі потреби слід отримати направлення до спеціаліста-дієтолога або звертатися за консультацією до команди з підтримки в харчуванні

4

Оскільки анорексія і втрата ваги настільки неприємні для пацієнта і його сім'ї, необхідно вирішувати питання про харчування.

13. НАДАННЯ ІНФОРМАЦІЇ

У цьому розділі відображені питання, які можуть викликати найбільше занепокоєння у пацієнтів та осіб, які за ними доглядають. Вони призначені для використання медичними працівниками при обговоренні КРР з пацієнтами та особами, які за ними доглядають і при розробці локальних інформаційних матеріалів.

У цьому розділі наведені приклади інформації, яку пацієнти/особи, які за ними доглядають, можуть вважати корисною на основних етапах маршруту пацієнта. Цей список був розроблений членами групи з розробки настанови на основі свого досвіду і розуміння доказової бази. Цей список не є ні вичерпним, ні винятковим.

Первинне звернення і направлення
<ul style="list-style-type: none"> ● Поясніть пацієнтам, що симптоми, про які вони повідомляють, можуть бути викликані КРР або іншими станами. ● Поінформуйте пацієнтів про необхідність звернення до спеціаліста. ● Поясніть пацієнтам, що колоректальний рак діагностується під час огляду лікарем і одним або кількома діагностичними тестами, у тому числі: <ul style="list-style-type: none"> - колоноскопією - КТ колонографією - біопсією.
Діагностика
<ul style="list-style-type: none"> ● Переконайте пацієнтів зрозуміти, що колоректальний рак, в тому числі генетичний ризик. ● Поясніть пацієнтам, що подальші дослідження можуть проводитися з метою визначення стадії раку. Це допомагає встановити стадію, якої досяг рак і, можливо, поширився. ● Обговоріть варіанти лікування з пацієнтами та запропонуйте письмову та усну інформацію, яка наводить чіткий маршрут надання допомоги. Кількість наданої інформації, повинна відповідати їх побажанням і рівню розуміння і бути чутливою і зрозумілою для них і точною. ● Дайте достатньо часу, щоб обговорити наступні питання і залучити пацієнтів у дискусію: <ul style="list-style-type: none"> - Цілі лікування - Прогноз (без операції і після операції) - Депресія і тривога. ● Переконайтеся, що пацієнти знають, куди вони можуть звернутися за додатковою інформацією та підтримкою (<i>див. розділ 13.2</i>). ● Переконайтеся, що пацієнти знають про те, як вони можуть отримати доступ до клінічної медсестри-спеціаліста за підтримкою, порадами й інформацією. ● Поясніть про стоми пацієнтам, у яких необхідне формування стоми і повідомте, що вони будуть направлені і оцінені медсестрою-спеціалістом зі стоми до надходження в лікарню.
Лікування
<ul style="list-style-type: none"> ● Повідомте пацієнтам план лікування і повідомте їм про терміни лікування. ● Обговоріть ад'ювантну хіміотерапії/променеви терапію, їх процедури і

побічні ефекти.

- Обговоріть побічні ефекти інших методів лікування з пацієнтами та як ними можна управляти.
- Повідомте пацієнтам, де вони можуть отримати інформацію про фінансові питання.
- Переконайтеся, що пацієнти розуміють важливість призначення візитів після виписування та поінформуйте їх про те, як за ними будуть спостерігати, тобто ким, де і коли.

Спостереження

- Повідомте і обговоріть можливість рецидиву і порадьте пацієнтам повідомляти про специфічні симптоми
- Поясніть пацієнтам, у яких була операція, що необхідно здійснювати спостереження за рештою кишки.
- Наступні питання необхідно обговорювати з пацієнтами:
 - повернення до роботи
 - як впоратися з депресією і тривогою
 - вплив стоми на повсякденне життя.

Паліативна допомога

- З пацієнтами необхідно обговорити наступне:
 - ціль паліативної допомоги
 - хто може бути залучений у надання допомоги
 - ведення симптомів.

14. ВПРОВАДЖЕННЯ НАСТАНОВИ

Цей розділ містить рекомендації щодо наслідків ресурсів, пов'язаних з реалізацією основних клінічних рекомендацій і порад з аудиту як інструмент для сприяння впровадженню.

14.1. СТРАТЕГІЯ ВПРОВАДЖЕННЯ

Впровадження національних клінічних настанов є відповідальністю кожної ради NHS і є невід'ємною частиною клінічного керівництва. На місцях повинні бути механізми аналізу послуг, що надаються у відповідності до настанов. У відповідних випадках повинні бути оцінені і розглянуті причини відмінностей. Місцеві заходи мають бути спрямовані на впровадження настанов в окремих лікарнях, закладах і практиках.

Впровадження цієї настанови буде заохочуватися і підтримуватися SIGN.

14.2 НАСЛІДКИ РЕСУРСІВ, ПОВ'ЯЗАНИХ З ОСНОВНИМИ РЕКОМЕНДАЦІЯМИ

Не визначено рекомендацій, які є такими, що мають значні бюджетні наслідки.

14.3 АУДИТ ІСНУЮЧОЇ ПРАКТИКИ

Першим кроком у впровадженні клінічної настанови в практику є розуміння існуючої клінічної практики. Інструменти аудиту повинні бути всеосяжними, але не потребувати багато часу для використання. Успішне впровадження та аудит рекомендацій настанови вимагає хорошої комунікації між персоналом і мультидисциплінарною командою.

Група з розробки настанови визначила такі ключові питання з аудиту, щоб допомогти у впровадженні цієї настанови:

- кількість і частота колоноскопій з метою спостереження за пацієнтами з запаленням кишечника низького, середнього і високого ризику
- кількість пацієнтів, які проходять колоноскопію з метою спостереження після колоноскопичної поліпектомії
- кількість і частота колоноскопії для спостереження проводиться у пацієнтів з невеликими аденомами ≥ 5 або ≥ 3 з принаймні одним поліпом ≥ 1 см в діаметрі
- кількість направлень до генетичної служби осіб, чиї сімейні історії наводять на думку про синдром КРР
- включення диференціювання пухлини, визначення стадії (за системою Д'юка та TNM), полів (перитонеальні і краї кругової резекції) та інвазії судин поза стінками в патологічних висновках зразків резекції КРР
- результати лікування, в тому числі захворюваність і смертність в результаті лікування, безрецидивна і загальна виживаність.

14.4 ПОРАДИ NHS SCOTLAND ВІД ШОТЛАНДСЬКОГО КОНСОРЦІУМУ З ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Шотландський Консорціум з лікарських засобів в 2005 році дійшов висновку, що цетуксимаб не рекомендується для використання в NHSScotland в комбінації з іринотеканом для лікування хворих з експресією рецепторів епідермального фактора

росту (EGFR) метастатичного колоректального раку після невдалої цитотоксичної терапії, яка включала іринотекан.

Після подальшого подання у 2010 році SMC рекомендує цетуксимаб для обмеженого використання в NHS Scotland для лікування хворих з експресією рецепторів епідермального фактора росту (EGFR), геном K-ras дикого типу метастатичного колоректального раку в комбінації з хіміотерапією. Цетуксимаб призначений для використання у пацієнтів, які раніше не отримували хіміотерапію з приводу метастатичної стадії захворювання, з метастазами в печінку тільки такими, що вважаються нерезектабельними, але у яких буде проводитися потенційно лікувальна резекція метастазів печінки, якщо ураження стане резектабельним після хіміотерапії та цетуксимабу.

Панітумумаб (Vectibix) не рекомендується в якості монотерапії для лікування пацієнтів з метастатичним КРР, який експресує EGFR з немутованим (дикого типу) K-ras після невдалого лікування режимами хіміотерапії, яка містить фторпіримідин, оксаліплатин і іринотекан.

Бевацизумаб (Авастин) не рекомендується для використання в NHS Scotland в комбінації з хіміотерапією на основі фторпіримідину для лікування пацієнтів з метастатичним раком товстої або прямої кишки через відсутність достатніх доказів ефективності витрат.

Додаткову інформацію можна отримати на сайті SMC www.scottishmedicines.org.uk

15. ДОКАЗОВА БАЗА

15.1. СИСТЕМАТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Доказова база для SIGN 67: Лікування колоректального раку була синтезована у відповідності з методологією SIGN. Систематичний огляд літератури, було проведено з використанням чіткої стратегії пошуку, розробленої співробітником відділу інформації SIGN у співпраці з членами групи з розробки настанови. Пошук систематичних оглядів і мета-аналізів охоплює бази даних Кокранівської бібліотеки, MEDLINE, EMBASE з січня 2002 року по березень 2011 року. Пошук РКВ, когортних досліджень, досліджень випадок-контроль, і перехресних оглядів охоплює бази даних Кокранівської бібліотеки, MEDLINE, EMBASE і CINAHL з січня 2002 року по березень 2011 року. Доказова база оновлювалася в ході розробки настанови, і пошук був доповнений розглядом посилань, визначених в документах з пошуків і з особистих баз даних членів групи з розробки настанови.

15.1.1. ПОШУК ЛІТЕРАТУРИ З ПИТАНЬ ДЛЯ ПАЦІЄНТА

На початку процесу розробки настанови співробітник відділу інформації провів пошук літератури з якісних і кількісних досліджень, які стосувалися питань пацієнта, які мають відношення до ведення колоректального раку. Бази даних включають пошук в Medline, EMBASE, CINAHL і PsycINFO, і результати були узагальнені і представлені групі з розробки настанови. Копія стратегії пошуку версії Medline з питань для пацієнта доступна на сайті SIGN.

15.2. РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

Група з розробки настанови не змогла визначити досить доказів, щоб відповісти на всі ключові питання в цій настанові (*див. Додаток 1*). Були визначені наступні напрямки для подальших досліджень:

- скринінг з використанням імунологічних тестів калу та гнучкої сигмоскопії в у шотландського населення
- проспективні популяційні дослідження хорошого дизайну з використанням надійних і відтворюваних тестів, щоб визначити використання будь-яких нових прогностичних маркерів або засобів для допомоги в прийнятті рішень з відбору хворих для отримання ад'ювантної терапії
- РКВ для оцінки оптимальної тривалості та строків хіміотерапії другої лінії.

15.3. ОГЛЯД І ОНОВЛЕННЯ

Ця настанова була опублікована в 2011 році і буде розглядатися щодо перегляду впродовж трьох років. Будь-які оновлення настанови в перехідний період будуть зазначені на сайті SIGN: www.sign.ac.uk

16. РОЗРОБКА НАСТАНОВИ

16.1. ВСТУП

SIGN – це мережа із співпраці лікарів, інших професіоналів охорони здоров'я і організацій пацієнтів і є частиною Healthcare Improvement Scotland. Настанови SIGN розробляються мультидисциплінарними командами практикуючих лікарів у відповідності до стандартної методології на основі систематичних оглядів доказів. Більш детальну інформацію про SIGN і методологію розробки настанов можна знайти в SIGN 50: Посібник для розробників настанов, який є на сайті www.sign.ac.uk

16.2. ГРУПА З РОЗРОБКИ НАСТАНОВИ

Professor Robert Steele <i>Chair</i>)	<i>Professor of Surgery, Ninewells Hospital, Dundee</i>
Dr George Barlow MBE	<i>General Practitioner (retired), Glasgow</i>
Miss Nicola Bradshaw	<i>Macmillan Cancer Genetic Counsellor, Royal Hospital for Sick Children, Glasgow</i>
Dr Ewan Brown	<i>Consultant Medical Oncologist, Western General Hospital, Edinburgh</i>
Ms Juliet Brown	<i>Information Officer, SIGN</i>
Mr Alan Campbell	<i>Pharmacist, The Beatson West of Scotland Cancer Centre, Glasgow</i>
Professor Frank Carey	<i>Consultant Pathologist, Ninewells Hospital, Dundee</i>
Miss Jen Layden	<i>Programme Manager, SIGN</i>
Mr Tim McAdam	<i>Consultant Colorectal/General Surgeon, Aberdeen Royal Infirmary</i>
Mr Ian McEwan	<i>Patient representative, Midlothian</i>
Dr Catriona McLean	<i>Consultant Clinical Oncologist, Western General Hospital, Edinburgh</i>
Professor Alistair Munro	<i>Consultant Oncologist, Ninewells Hospital, Dundee</i>
Mr Terence O'Kelly	<i>Consultant Colorectal Surgeon, Aberdeen Royal Infirmary</i>
Dr Perminder Phull	<i>Consultant Gastroenterologist, Aberdeen Royal Infirmary</i>
Dr Fat Wui Poon	<i>Consultant Radiologist, Glasgow Royal Infirmary</i>
Dr Mary Porteous	<i>Consultant Clinical Geneticist, Western General Hospital, Edinburgh</i>
Dr Leslie Samuel	<i>Macmillan Consultant Oncologist, Aberdeen Royal Infirmary</i>
Ms Ailsa Stein	<i>Programme Manager, SIGN</i>

Склад групи з розробки настанови був затверджений після консультацій з організаціями-членами SIGN. Всі члени групи з розробки настанови зробили заяви про інтереси і більш детальну інформацію про них можна отримати за запитом від виконавчого органу SIGN.

Виконавчий орган SIGN оцінював, підтримував та сприяв розробці настанови та проведенню огляду літератури. Всі члени виконавчого органу SIGN робили щорічні заяви про інтереси і більш детальну інформацію про них можна отримати за запитом.

Mr Euan Bremner	<i>Guideline Coordinator</i>
Mrs Lesley Forsyth	<i>Events Coordinator</i>
Mrs Karen Graham	<i>Patient Involvement Officer</i>
Mr Stuart Neville	<i>Publications Designer</i>

16.2.1. ПОДЯКИ

SIGN дякує групі з розробки настанови відповідальної за розробку настанови SIGN 67: Ведення колоректального раку, на якій дана настанова ґрунтується.

SIGN дякує наступних колишніх членів групи з розробки настанови, які внесли свій внесок у розробку настанови.

Mrs Inge MacKenzie	<i>Patient representative, Sandbank, Argyll</i>
Ms Jackie Rodger	<i>Colorectal Clinical Nurse Specialist, Ninewells Hospital, Dundee</i>

16.3. КОНСУЛЬТАЦІЇ І ОГЛЯД ЕКСПЕРТІВ

16.3.1. ГРОМАДСЬКІ КОНСУЛЬТАЦІЇ

Проект настанови розміщений на веб-сайті SIGN впродовж місяця, щоб всі зацікавлені сторони змогли надати коментарі. Всі учасники зробили заяву про інтереси і більш детальну інформацію про них можна отримати за запитом від виконавчого органу SIGN.

16.3.2. ОГЛЯД СПЕЦІАЛІСТІВ

Ця настанова також була переглянута на етапі проекту наступними незалежними експертами, яким було запропоновано висловити свої зауваження, в першу чергу, щодо повноти і точності інтерпретації доказів, які підтверджують рекомендації, що містяться в настанові. Група з розробки настанови ввчила кожне зауваження зовнішніх рецензентів, і повинна була виправдати будь-яку незгоду з зауваженнями рецензентів. Всі експерти зробили заяви про інтересів і більш детальну інформацію про них можна отримати за запитом від виконавчого органу SIGN.

Dr Paul Baughan	<i>General Practitioner and Chair of Scottish Primary Care Cancer Group, Clackmannanshire</i>
Mrs Alyson Branch	<i>Senior Cancer Care Pharmacist, Beatson West of Scotland Cancer Centre, Glasgow Branch</i>

Ms Carly Brownlie	<i>Patient Involvement Representative, SIGN Council</i>
Mr John Camilleri-Brennan	<i>Consultant General and Colorectal Surgeon, Stirling Royal Infirmary</i>
Dr Patrick Cadigan	<i>Registrar, Association of Cancer Physicians and Royal College of Physicians, London</i>
Professor James Garden	<i>Regius Professor of Clinical Surgery, Edinburgh Royal Infirmary</i>
Dr Derek Gillen	<i>Clinical Lead for Endoscopy and Clinical Lead for Bowel Cancer Screening, NHS Greater Glasgow and Clyde</i>
Ms Rachel Haigh	<i>Colorectal Cancer Clinical Nurse Specialist, Western General Hospital, Edinburgh</i>
Dr Chris Johnstone	<i>General Practitioner, Barony Practice, Paisley</i>
Mr James Mander	<i>Consultant Colorectal Surgeon, Western General Hospital, Edinburgh</i>
Dr Alison McCallum	<i>Director of Public Health and Health Policy, NHS Lothian</i>
Dr Alec McDonald	<i>Consultant Clinical Oncologist, Beatson West of Scotland Cancer Centre, Glasgow</i>
Mr Graham McKay	<i>Consultant Colorectal Surgeon, Glasgow Royal Infirmary</i>
Mr Mark Potter	<i>Consultant Colorectal Surgeon, Western General Hospital, Edinburgh</i>
Mr James Powell	<i>Consultant Hepatobiliary/Transplant Surgeon, Queen Margaret Hospital, Dunfermline</i>
Professor Greg Rubin	<i>Professor of General Practice and Primary Care, Durham University</i>
Dr Matt Rutter	<i>Consultant Gastroenterologist, University Hospital of North Tees, Stockton-on-Tees</i>
Professor David Sebag-Montefiore	<i>Consultant Clinical Oncologist, St James Hospital, Leeds</i>
Dr Alasdair Taylor	<i>Consultant Radiologist, University Hospitals of Morecambe Bay NHS Foundation Trust</i>
Mr Graeme Wilson	<i>Consultant Colorectal Surgeon, Western General Hospital, Edinburgh</i>
Mr Satheesh Yalamarthy	<i>Consultant Colorectal Surgeon, Queen Margaret Hospital, Dunfermline</i>
Dr Steven ule	<i>Consultant Radiologist, Aberdeen Royal Infirmary</i>

16.3.3. РЕДАКЦІЙНА ГРУПА SIGN

В якості останньої перевірки контролю якості настанова була переглянута редакційною групою, в складі якої є представники відповідних спеціальностей

Ради SIGN, щоб гарантувати, що коментарі рецензентів розглянуті належним чином і, що будь-який ризик відхилень в процесі розробки настанови в цілому був зведений до мінімуму.

Редакційна група цієї настанови включала:

Keith Brown	<i>Chair of SIGN; Co-Editor</i>
Ms Beatrice Cant	<i>Programme Manager, SIGN</i>
Dr Bernard Croal	<i>Royal College of Pathologists</i>
Mr Andrew de Beaux	<i>Royal College of Surgeons of Edinburgh</i>
Dr Roberta James	<i>Acting Programme Director, SIGN; Co-Editor</i>
Dr Elizabeth Junor	<i>Royal College of Radiologists</i>
Dr Sara Twaddle	<i>Director of SIGN; Co-Editor</i>
Dr Christine Walker	<i>Royal College of Radiologists</i>

Список використаних джерел:**SIGN 126: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF COLORECTAL CANCER, 2011**

1. Cancer statistics: colorectal cancer. [cited 22 February 2011]. Available from url: [http://www.isdscotland.org/isd/1425.html#Colorectal cancer](http://www.isdscotland.org/isd/1425.html#Colorectal%20cancer)
2. World Cancer Research Fund (WCRF) / American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC: AICR; 2007.
3. Gatta G, Faivre J, Capocaccia R, Ponz de Leon M. Survival of colorectal cancer patients in Europe during the period 1978-1989. *Eur J Cancer* 1998;34:2176-83.
4. Guidance on prescribing. In: The British National Formulary No. 59. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2010.
5. Healthy Eating, Active Living: An action plan to improve diet, increase physical activity and tackle obesity (2008-2011). Edinburgh: Scottish Government; 2008. Available from url: <http://www.scotland.gov.uk/Resource/Doc/228860/0061963.pdf>
6. Giovannucci E. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10(7):725-31.
7. Department of Health Physical Activity, Health Improvement and Protection. Start Active, Stay Active: A report on physical activity from the four home countries' Chief Medical Officers. London: Department of Health; 2011.
8. Crandall CJ. Estrogen replacement therapy and colon cancer: A clinical review. *J Womens Health Gend Based Med* 1999;8(9):1155-66.
9. Rossouw J, Anderson G, Prentice R, LaCroix A, Kooperberg C, Stefanick M, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(3):321-33.
10. Beral V, Banks E, Reeves G, Appleby P. Use of HRT and the subsequent risk of cancer. *J Epidemiol Biostat* 1999;4(3):191-210.
11. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999;106(5):574-82.
12. Hebert-Croteau N. A meta-analysis of hormone replacement therapy and colon cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 653-9.
13. Nanda K, Bastian L, Hasselblad V, Simel D. Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1999;93(5):880-8.
14. Franceschi S, La Vecchia C. Colorectal cancer and hormone replacement therapy: an unexpected finding. *Eur Journal Cancer Prev* 1998;7(6):427-38.
15. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer Preventive Agents. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1997.
16. Hewitson P, Glasziou PP, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database of Systematic*

Reviews, 2007 Issue 1.

17. van Rossum LG, van Rijn, AF Laheij RJ, van Oijen, MG, Fockens P, van Krieken HH, et al. Random Comparison of Guaiac and Immunochemical Fecal Occult Blood Tests for Colorectal Cancer in a Screening Population. *Gastroenterology* 2008;135:82-90.
18. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JM, Parkin DM, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010 375 1624-33.
19. Steele R, McClements PL, Libby G, Black R, Morton C, Birrell J, Mowat NA, et al. Results from the first three rounds of the Scottish demonstration pilot of FOBT screening for colorectal cancer. *Gut* 2009;58(4):530-5.
20. Eaden J, Abrams K, Mayberry J. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48(4):526-35.
21. Collins PD, Mpofo C, Watson AJ, Rhodes JM. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2.
22. Cairns S, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas HJ, Evans GD, Eaden JA, Rutter MD, Atkin WP, Saunders BP, Lucassen A, Jenkins P, Fairclough PD, Woodhouse CR; British Society of Gastroenterology; Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut* 2010;59(5):666-89.
23. Subramanian V, Mannath J, Rangunath K, Hawkey CJ. Meta-analysis: The diagnostic yield of chromoendoscopy for detecting dysplasia in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33(3):304-3011.
24. Bond J. Colorectal cancer update. Prevention, screening, treatment, and surveillance for high-risk groups. *Med Clin North Am* 2000;84(5):1163-82.
25. Mandel J, Church T, Bond J, Ederer F, Geisser M, Mongin S, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343(22):1603-7.
26. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD, et al. Colorectal cancer screening: Clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997;112(2):594-642.
27. Saini SD, Kim HM, Schoenfeld P. Incidence of advanced adenomas at surveillance colonoscopy in patients with a personal history of colon adenomas: a meta-analysis and systematic review. *Gastroint Endosc* 2006;64(4):614-26.
28. Winawer S, Zauber AG, Fletcher RH, Stillman JS, O'Brien MJ, Levin B, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* 2006;56(3):143-59.
29. Brown SR, Baraza W, Hurlstone P. Chromoscopy versus conventional endoscopy for the detection of polyps in the colon and rectum. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4.
30. Thiis-Evensen E, Wilhelmsen I, Hoff GS, Blomhoff S, Sauar J. The psychologic

- effect of attending a screening program for colorectal polyps. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:103-9.
31. Wardle J, Taylor T, Sutton S, Atkin W. Does publicity about cancer screening raise fear of cancer? Randomised trial of the psychological effect of information about cancer screening. *BMJ* 1999;319(7216):1037-8.
32. Derogatis L, Morrow GR, Fetting J, Penman D, Piasetsky S, Schmale AM, et al. The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. *JAMA* 1983;249(6):751-7.
33. Fallowfield L, Ratcliffe D, Jenkins V, Saul J. Psychiatric morbidity and its recognition by doctors in patients with cancer. *Br J Cancer* 2001;84(8):1011-5.
34. Slevin M, Nichols SE, Downer SM, Wilson P, Lister TA, Arnott S, et al. Emotional support for cancer patients: what do patients really want? *Br J Cancer* 1996;74(8):1275-9.
35. Baider L, Koch U, Esacson R, De-Nour AK. Prospective study of cancer patients and their spouses: the weakness of marital strength. *Psychooncology* 1998;7(1):49-56.
36. Harrison J, Haddad P, Maguire P. The impact of cancer on key relatives: a comparison of relative and patient concerns. *Eur J Cancer* 1995;31A(11):1736-40.
37. Nijboer C, Triemstra M, Tempelaar R, Sanderman R, van den Bos GA. Determinants of caregiving experiences and mental health of partners of cancer patients. *Cancer* 1999;86(4):577-88.
38. Northouse LL, Schafer JA, Tipton J, Metivier L. The concerns of patients and spouses after the diagnosis of colon cancer: a qualitative analysis. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 1999;26(1):8-17.
39. Bekkers M, van Knippenberg FC, van Dulmen AM, van den Borne HW, van Berge Henegouwen GP. Survival and psychosocial adjustment to stoma surgery and nonstoma bowel resection: a 4-year follow-up. *J Psychosom Res* 1997;42(3):235-44.
40. Camilleri-Brennan J, Steele RJ. Quality of life after treatment for rectal cancer. *Br J Surg* 1998;85(8):1036-43.
41. Sprangers M, Taal BG, Aaronson NK, te Velde A. Quality of life in colorectal cancer. Stoma vs. nonstoma patients. *Dis Colon Rectum* 1995;38(4):361-9.
42. Knowles G, Tierney A, Jodrell D, Cull A. The perceived information needs of patients receiving adjuvant chemotherapy for surgically resected colorectal cancer. *Eur J Oncol Nurs* 1999;31:208-22.
43. Jenkins V, Fallowfield L, Saul J. Information needs of patients with cancer: results from a large study in UK cancer centres. *Br J Cancer* 2001;84(1):48-51.
44. Fallowfield L, Saul J, Gilligan B. Teaching senior nurses how to teach communication skills in oncology. *Cancer Nurs* 2001;24(3):185-91.
45. Scott JT, Entwistle VA, Sowden AJ, Watt I. Recordings or summaries of consultations for people with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4 2002(4).
46. Jones R, Pearson J, McGregor S, Cawsey AJ, Barrett A, Craig N, et al. Randomised trial of personalised computer based information for cancer patients. *BMJ* 1999;319(7219):1241-7.
47. Bruera E, Pituskin E, Calder K, Neumann CM, Hanson J. The addition of an

- audiocassette recording of a consultation to written recommendations for patients with advanced cancer: A randomized, controlled trial. *Cancer* 1999;86(11):2420-5.
48. Bekker H, Thornton JG, Airey CM, Connelly JB, Hewison J, Robinson MB, et al. Informed decision making: An annotated bibliography and systematic review. *Health Technology Assessment (Rockville, Md)* 1999;3(1):iii-150.
49. Beaver K, Bogg J, Luker KA. Decision-making role preferences and information needs: a comparison of colorectal and breast cancer. *Health Expect* 1999;2(4):266-76.
50. Clinical Standards Board for Scotland. Clinical standards: colorectal cancer. Edinburgh: Clinical Standards Board for Scotland; 2001.
51. Scottish Cancer Co-ordinating and Advisory Committee. Commissioning Cancer Services Sub-Committee. Interim report to the Chief Medical Officer, Scottish Office Department of Health. Edinburgh: The Scottish Office; 1995.
52. Lindor NM, Petersen GM, Hadley DW, Kinney AY, Miesfeldt S, Lu KH, et al. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: A systematic review. *JAMA* 2006;296(12):1507-17.
53. Vasen HF, Moslein, G, Alonso, A, Aretz, S, Bernstein, I, Bertario, L, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut* 2008;57(5): 704-13.
54. Butterworth AS, Higgins, JPT and Pharoah, P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2006;42:216-27.
55. Mulhall BP, Veerappan GR, Jackson JL. Meta-analysis: Computed tomographic colonography. *Ann Intern Med* 2005;142(8):635-50.
56. Aaltonen L, Johns L, Järvinen H, Mecklin JP, Houlston R. Explaining the familial colorectal cancer risk associated with mismatch repair (MMR)-deficient and MMR-stable tumors. *Clin Cancer Res* 2007;13(1):356-61.
57. Lindor N, Rabe K, Petersen GM, Haile R, Casey G, Baron J, et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. *JAMA* 2005;293(16):1979-85.
58. Bekkink OM, McCowan C, Falk GA, Teljeur C, Van De Laar FA, Fahey T. Diagnostic accuracy systematic review of rectal bleeding in combination with other symptoms, signs and tests in relation to colorectal cancer. *Br J Cancer* 2010;102(1):48-58.
59. Hamilton W. The CAPER studies: Five case-control studies aimed at identifying and quantifying the risk of cancer in symptomatic primary care patients. *Br J Cancer* 2009;101(SUPPL. 2):S80-S6.
60. Ellis BG, Thompson MR. Factors identifying higher risk rectal bleeding in general practice. *Br J Gen Pract* 2005;55(521):949-55.
61. Mitchell E, Macdonald S, Campbell NC, Weller D, Macleod U. Influences on pre-hospital delay in the diagnosis of colorectal cancer: A systematic review. *Br J Cancer* 2008;98(1):60-70.
62. Rex D, Rahmani EY, Haseman JH, Lemmel GT, Kaster S, Buckley JS. Relative sensitivity of colonoscopy and barium enema for detection of colorectal cancer in clinical practice. *Gastroenterology* 1997;112(1):17-23.

63. Bowles C, Leicester R, Romaya C, Swarbrick E, Williams CB, Epstein O. A prospective study of colonoscopy practice in the UK today: are we adequately prepared for national colorectal cancer screening tomorrow? *Gut* 2004;53(2):277-83.
64. Thoeni R, Laufer I. Polyps and cancer. *Textbook of gastrointestinal radiology* 1994; 1160.
65. Bartram C. The colon and rectum. In: Curati WL CD, Lipton MJ, Allison DJ, editor. *Imaging in oncology*. London: Greenwich Medical Media; 1998. p.99-110.
66. Atkin W. Implementing screening for colorectal cancer. *BMJ* 1999;319(7219):1212-3.
67. Waye J, Kahn O, Auerbach ME. Complications of colonoscopy and flexible sigmoidoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1996;6(2):343-77.
68. Rokkas T, Papaxoinis K, Triantafyllou K, Ladas SD. A meta-analysis evaluating the accuracy of colon capsule endoscopy in detecting colon polyps. *Gastrointest Endosc* 2010;71(4):792-8.
69. Rosman AS, Korsten MA. Meta-analysis comparing CT colonography, air contrast barium enema, and colonoscopy. *Am J Med* 2007;120(3):203-10.
70. Chaparro M, Gisbert JP, Del Campo L, Cantero J, Mate J. Accuracy of computed tomographic colonography for the detection of polyps and colorectal tumors: A systematic review and meta-analysis. *Digestion* 2009;80(1):1-17.
71. Pickhardt PJ, Kim DH, Meiners RJ, Wyatt KS, Hanson ME, Barlow DS, et al. Colorectal and extracolonic cancers detected at screening CT colonography in 10,286 asymptomatic adults. *Radiology* 2010;255(1):83-8.
72. Regge D, Laudi C, Galatola G, Della Monica P, Bonelli L, Angelelli G, et al. Diagnostic accuracy of computed tomographic colonography for the detection of advanced neoplasia in individuals at increased risk of colorectal cancer. *JAMA* 2009;301(23):2453-61.
73. Rockey DC, Paulson E, Niedzwiecki D, Davis W, Bosworth HB, Sanders L, et al. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison. *Lancet* 2005;365(9456):305-11.
74. Koo BC, Ng CS, J UK-I, Prevost AT, Freeman AH. Minimal preparation CT for the diagnosis of suspected colorectal cancer in the frail and elderly patient. *Clin Radiol* 2006;61(2):127-39.
75. Ng C, Wei W, Doyle TC, Courtney HM, Dixon AK, Freeman AH. Minimal-preparation abdomino-pelvic CT in frail and elderly patients: prognostic value of colonic and extracolonic findings. *Clin Radiol* 2008;63(4):424-32.
76. Purkayastha S, Tekkis PP, Athanasiou T, Tilney HS, Darzi AW, Heriot AG. Diagnostic precision of magnetic resonance imaging for preoperative prediction of the circumferential margin involvement in patients with rectal cancer. *Colorectal Dis* 2007;9(5):402-11.
77. Zijta FM, Bipat S, Stoker J. Magnetic resonance (MR) colonography in the detection of colorectal lesions: A systematic review of prospective studies. *Eur Radiol* 2010;20(5):1031-46.
78. Mainenti P, Mancini M, Mainolfi C, Camera L, Maurea S, Manchia A, et al. Detection of colo-rectal liver metastases: prospective comparison of contrast enhanced

- US, multidetector CT, PET/CT, and 1.5 Tesla MR with extracellular and reticulo-endothelial cell specific contrast agents. *Abdom Imaging* 2010;35(5):511-21.
79. Muhi A, Ichikawa T, Motosugi U, Sou H, Nakajima H, Sano K, et al. Diagnosis of colorectal hepatic metastases: Contrast-enhanced ultrasonography versus contrast-enhanced computed tomography versus superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2010;32(5):1132-40
80. Mercury Study Group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BMJ* 2006;333(7572):14.
81. Kim JH, Beets GL, Kim MJ, Kessels AGH, Beets-Tan RGH. High-resolution MR imaging for nodal staging in rectal cancer: Are there any criteria in addition to the size? *Eur J Radiol* 2004;52(1):78-83.
82. Lahaye MJ, Engelen SM, Nelemans PJ, Beets GL, van de Velde CJ, van Engelshoven JM, et al. Imaging for predicting the risk factors--the circumferential resection margin and nodal disease--of local recurrence in rectal cancer: a meta-analysis. *Semin Ultrasound CT MR* 2005;26(4):259-68.
83. Bipat S, Glas AS, Slors FJ, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis. *Radiology* 2004;232(3):773-83.
84. Skandarajah AR, Tjandra JJ. Preoperative loco-regional imaging in rectal cancer. *ANZ J Surg* 2006;76(6):497-504.
85. Puli SR, Bechtold ML, Reddy JB, Choudhary A, Antillon MR. Can endoscopic ultrasound predict early rectal cancers that can be resected endoscopically? A meta-analysis and systematic review. *Dig Dis Sci* 2009;55(5):1221-9.
86. Puli SR, Bechtold ML, Reddy JB, Choudhary A, Antillon MR, Brugge WR. How good is endoscopic ultrasound in differentiating various T stages of rectal cancer? Meta-analysis and systematic review. *Ann Surg Oncol* 2009;16(2):254-65.
87. Gutman F, Alberini JL, Wartski M, Vilain D, Le Stanc E, Sarandi F, et al. Incidental colonic focal lesions detected by FDG PET/ CT. *AJR Am J Roentgenol* 2005;185(2):495-500.
88. Capirci C, Rampin L, Erba PA, Galeotti F, Crepaldi G, Banti E, et al. Sequential FDG-PET/CT reliably predicts response of locally advanced rectal cancer to neoadjuvant chemo-radiation therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34(10):1583-93.
89. De Geus-Oei L, Vriens D, Van Laarhoven HWM, Van Der Graaf WTA, Oyen WJG. Monitoring and predicting response to therapy with 18F-FDG PET in colorectal cancer: A systematic review. *J Nucl Med* 2009;50(Suppl 1):43S-54S.
90. Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EF, Pijl ME, Bossuyt PM, Zwinderman AH, Stoker J. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis--meta-analysis. *Radiology* 2005;237(1):123-31.
91. Huebner RH, Park KC, Shepherd JE, Schwimmer J, Czernin J, Phelps ME, et al. A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med* 2000;41(7):1177-89.
92. Watson AJM, Lolohea S, Robertson GM, Frizelle FA. The role of positron

- emission tomography in the management of recurrent colorectal cancer: a review. *Dis Colon Rectum* 2007;50(1):102-14.
93. Positron Emission Tomography Advisory Group. Statement of Best Practice and Current Agreed PET Clinical Protocols. Edinburgh: The Scottish Government Health and Social Care Directorates, Health and Healthcare Improvement Directorate and Healthcare Planning; 2011.
94. Metser U, You J, McSweeney S, Freeman M, Hendler A. Assessment of tumor recurrence in patients with colorectal cancer and elevated carcinoembryonic antigen level: FDG PET/CT versus contrast-enhanced 64-MDCT of the chest and abdomen. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194(3):766-71.
95. Moore H, Akhurst T, Larson SM, Minsky BD, Mazumdar M, Guillem JG. A case-controlled study of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of pelvic recurrence in previously irradiated rectal cancer patients. *J Am Coll Surg* 2003;197(1):22-8.
96. Williams N, Jass JR, Hardcastle JD. Clinicopathological assessment and staging of colorectal cancer. *Br J Surg* 1988;75(7):649-52.
97. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Antibiotic prophylaxis in surgery. Edinburgh: SIGN; 2008 (SIGN Guideline no. 104).
98. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Prevention and management of venous thromboembolism. Edinburgh: SIGN; 2010 (SIGN Guideline no. 122).
99. Guenaga KK, Matos Delcio, Wille-Jørgensen Peer. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, John Wiley & Sons, Ltd Chichester 2009(1).
100. Bretagnol F, Panis Y, Rullier E, Rouanet P, Berdah S, Dousset B, et al; French Research Group of Rectal Cancer Surgery, (GRECCAR). Rectal cancer surgery with or without bowel preparation: the French GRECCAR III multicenter single-blinded randomized trial. *Ann Surg Oncol* 2010;252(5):863-8.
101. Foster RJ, Costanza MC, Foster JC, Wanner MC, Foster CB. Adverse relationship between blood transfusions and survival after colectomy for colon cancer. *Cancer* 1985;55(6):1195-201
102. McAlister FA, Clark HD, Wells PS, Laupacis A. Perioperative allogeneic blood transfusion does not cause adverse sequelae in patients with cancer: A meta-analysis of unconfounded studies. *Br J Surg* 1998;85(2):171-8.
103. Heald R, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 1998;133(8):894-9.
104. Martling A, Holm T, Rutqvist LE, Moran BJ, Heald RJ, Cedemark B. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group, Basingstoke Bowel Cancer Research Project. *Lancet* 2000;356(9224):93-6.
105. Wiig JN, Carlsen E, Soreide O. Mesorectal excision for rectal cancer: a view from Europe. *Semin Surg Oncol* 1998;15(2):78-86.
106. Wibe A, Rendedal PR, Svensson E et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer.

Br J Surg 2002;89:327-34.

107. Adam I, Mohamdee MO, Martin IG, Scott N, Finan PJ, Johnston D, et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994;344(8924):707-11.

108. Lewis W, Martin IG, Williamson ME, Stephenson BM, Holdsworth PJ, Finan PJ, et al. Why do some patients experience poor functional results after anterior resection of the rectum for carcinoma? *Dis Colon Rectum* 1995;38(3):259-63.

109. Havenga K, Maas CP, DeRuiter MC, Welvaart K, Trimbos JB. Avoiding long-term disturbance to bladder and sexual function in pelvic surgery, particularly with rectal cancer. *Semin Surg Oncol* 2000;18(3):235-43.

110. Marr R, Birbeck K, Garvican J, Macklin CP, Tiffin NJ, Parsons WJ, et al. The modern abdominoperineal excision: the next challenge after total mesorectal excision. *Ann Surg* 2005;242(1):74-82.

111. West NP, Anderin C, Smith KJE, Holm T, Quirke P, European Extralevator Abdominoperineal Excision Study Group. Multicentre experience with extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer. *Br J Surg* 2008;97(4):588-99.

112. West NP, Finan PJ, Anderin C, Lindholm J, Holm T, Quirke P. Evidence of the oncologic superiority of cylindrical abdominoperineal excision for low rectal cancer. *Br J Surg* 2010;97(4):588-99.

113. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation--technical notes and outcome. *Colorectal Dis* 2009;11(4):354-64; discussion 64-5.

114. West NP, Hohenberger W, Weber K, Perrakis A, Finan PJ, Quirke P. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol* 2010;28(2):272-8.

115. West NP, Morris EJA, Rotimi O, Cairns A, Finan PJ, Quirke P. Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: a retrospective observational study. *Lancet Oncol* 2008;9(9):857-65.

116. MacRae H, McLeod RS. Handsewn vs. stapled anastomoses in colon and rectal surgery: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1998;41(2):180-9.

117. Rullier E, Laurent C, Garrelon JL, Michel P, Saric J, Parneix M. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. *Br J Surg* 1998;85(3):355-8.

118. Huser N, Michalski CW, Erkan M, Schuster T, Rosenberg R, Kleeff J, et al. Systematic review and meta-analysis of the role of defunctioning stoma in low rectal cancer surgery. *Ann Surg* 2008;248(1):52-60.

119. Montedori A, Cirocchi R, Farinella E, Sciannameo F, Abraha I. Covering ileo-colostomy in anterior resection for rectal carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 5.

120. Pata G, D'Hoore A, Fieuws S, Penninckx F. Mortality risk analysis following routine vs selective defunctioning stoma formation after total mesorectal excision for rectal cancer. *Colorectal Dis* 2009;11(8):797-805.

121. Tan WS, Tang CL, Shi L, Eu KW. Meta-analysis of defunctioning stomas in low anterior resection for rectal cancer. *Br J Surg* 2009;96(5):462-72.

122. Ho Y, Tan M, Leong AF, Seow-Choen F. Ambulatory manometry in patients with colonic J-pouch and straight coloanal anastomoses: randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum* 2000;43(6):793-9.
123. Huber F, Herter B, Siewert JR. Colonic pouch vs. side-to-end anastomosis in low anterior resection. *Dis Colon Rectum* 1999;42(7):896-902.
124. Williams N, Seow-Choen F. Physiological and functional outcome following ultra-low anterior resection with colon pouch-anal anastomosis. *Br J Surg* 1998;85(8):1029-35.
125. Winde G, Nottberg H, Keller R, Schmid KW, Bunte H. Surgical cure for early rectal carcinomas (T1). Transanal endoscopic microsurgery vs. anterior resection. *Dis Colon Rectum* 1996;39(9):969-76.
126. Lezoche G, Baldarelli M, Guerrieri M, Paganini AM, De Sanctis A, Bartolacci S, Lezoche E. A prospective randomized study with a 5-year minimum follow-up evaluation of transanal endoscopic microsurgery versus laparoscopic total mesorectal excision after neoadjuvant therapy. *Surg Endosc* 2008;22(2):352-8.
127. Breen E, Bleday R. Preservation of the anus in the therapy of distal rectal cancers. *Surg Clin North Am* 1997;77(1):71-83.
128. Kikuchi R, Takano M, Takagi K, Fujimoto N, Nozaki R, Fujiyoshi T, et al. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines [see comments]. *Dis Colon Rectum* 1995;38(12):1286-95.
129. Wolff WL, Shinya H, Cwern M, Hsu M. Cancerous colonic polyps. "Hands on" or "hands off?". *Am Surg* 1990;56(3):148-52.
130. Chapman M, Scholefield JH, Hardcastle JD. Management and outcome of patients with malignant colonic polyps identified from the Nottingham Colorectal Screening Study. *Colorect Dis* 2000;2:8-12.
131. Breukink S, Pierie J, Wiggers T. Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4.
132. Kuhry E, Schwenk W, Gaupset R, Romild U, Bonjer HJ. Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2.
133. Koruth N, Koruth A, Matheson NA. The place of contrast enema in the management of large bowel obstruction. *J R Coll Surg Edinb* 1985;30:258-60.
134. Deans GT, Krukowski ZH, Irwin ST. Malignant obstruction of the left colon. *Br J Surg* 1994;81(9):1270-6.
135. Single-stage treatment for malignant left-sided colonic obstruction: a prospective randomized clinical trial comparing subtotal colectomy with segmental resection following intraoperative irrigation. The SCOTIA Study Group. Subtotal Colectomy versus On-table irrigation and anastomosis. *Br J Surg* 1995;82:1622-7.
136. Watt A, Faragher IG, Griffin TT, Rieger NA, Maddern GJ. Self-expanding metallic stents for relieving malignant colorectal obstruction: A systematic review. *Ann Surg* 2007;246(1):24-30.
137. Pirlet I, Slim K, Kwiatkowski F, Michot F, Millat BL. Emergency preoperative stenting versus surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a multicenter randomized controlled trial. *Surg Endosc* 2010.

138. van Hooft JE, Fockens P, Marinelli AW, Timmer R, van Berkel AM, Bossuyt PM, et al. Early closure of a multicenter randomized clinical trial of endoscopic stenting versus surgery for stage IV left-sided colorectal cancer. *Endoscopy* 2008;40(3):184-91.
139. van Hooft JE, Bemelman WA, Breumelhof R, Siersema PD, Kruijt PM, van der Linde K, et al. Colonic stenting as bridge to surgery versus emergency surgery for management of acute left-sided malignant colonic obstruction: a multicenter randomized trial (Stent-in 2 study). *BMC Surg* 2007;7(12).
140. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofman A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995;19:59-71.
141. Garden O, Rees M, Poston GJ, Mirza D, Saunders M, Ledermann J, et al. Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastases. *Gut* 2006;55(Suppl 3):iii1-8.
142. Yamakado K, Hase S, Matsuoka T, Tanigawa N, Nakatsuka A, Takaki H, et al. Radiofrequency ablation for the treatment of unresectable lung metastases in patients with colorectal cancer: a multicenter study in Japan. *J Vasc Interv Radiol* 2007;18(3):393-8.
143. Sagar PM, Pemberton JH. Surgical management of locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg* 1996;83(3):293-304.
144. Dohmoto M, Hunerbein M, Schlag PM. Palliative endoscopic therapy of rectal carcinoma. *Eur J Cancer* 1996;32A(1):25-9.
145. Hillner B, Smith TJ, Desch CE. Hospital and physician volume or specialisation and outcomes in cancer treatment: importance in quality of cancer care. *J Clin Oncol* 2000;18:2327-40.
146. Meagher AP. Colorectal cancer: is the surgeon a prognostic factor? A systematic review [see comments]. *Med J Aust* 1999;171(6):308-10.
147. Shepherd N, Baxter KJ, Love SB. The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: a prospective evaluation. *Gastroenterology* 1997;112(4):1096-102.
148. Talbot I, Ritchie S, Leighton MH, Hughes AO, Bussey HJ, Morson BC. The clinical significance of invasion of veins by rectal cancer. *Br J Surg* 1980;67(6):439-42.
149. Branston L, Greening S, Newcombe RG, Daoud R, Abraham JM, Wood F, Dallimore NS, et al. The implementation of guidelines and computerised forms improves the completeness of cancer pathology reporting. The CROPS project: a randomised controlled trial in pathology. *Eur J Cancer* 2002;38(6):764-72.
150. Cross S, Feeley KM, Angel CA. The effect of four interventions on the informational content of histopathology reports of resected colorectal carcinomas. *J Clin Pathol* 1998;51(6):481-2.
151. Morris EJ, Maughan NJ, Forman D, Quirke P. Who to treat with adjuvant therapy in Dukes B/stage II colorectal cancer? The need for high quality pathology. *Gut* 2007;56(10):1419-25.
152. Petersen VC, Baxter KJ, Love SB, Shepherd NA. Identification of objective pathological prognostic determinants and models of prognosis in Dukes' B colon

cancer. *Gut* 2002;51(1):65-9.

153. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Control of pain in patients with cancer. Edinburgh: SIGN; 2008.(SIGN Guideline no.106)

154. Anonymous. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators [see comments]. *J Clin Oncol* 1999;17(5):1356-63.

155. Dube S, Heyen F, Jenicek M. Adjuvant chemotherapy in colorectal carcinoma: results of a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1997;40(1):35-41.

156. Figueredo A, Fine S, Maroun J, Walker-Dilks C, Wong S. Adjuvant therapy for stage III colon cancer after complete resection. Provincial Gastrointestinal Disease Site Group. . *Cancer Prev Control* 1997;1(4):304-19.

157. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thomé SD, Alberts SR, Haller DG, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 2004;22(10):1797-806.

158. Glimelius B, Dahl O, Cedermark B, Jakobsen A, Bentzen SM, Starkhammar H, et al. Nordic, Group GTAT. Adjuvant chemotherapy in colorectal cancer: a joint analysis of randomised trials by the Nordic Gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy Group. *Acta Oncol* 2005;44(8):904-12.

159. O'Connell M, Mailliard JA, Kahn MJ, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:246-50.

160. Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, Kerr DJ. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007;370(9604):2020-9.

161. Sakamoto J, Ohashi Y, Hamada C, Buyse M, Burzykowski T, Piedbois P; Meta-Analysis Group of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum; Meta-Analysis Group in Cancer. Efficacy of oral adjuvant therapy after resection of colorectal cancer: 5-year results from three randomized trials. *J Clin Oncol* 2004;22(3):484-92.

162. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, 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(19):3109-16.

163. National Comprehensive Cancer Network. Colon Cancer. National Comprehensive Cancer Network; 2011.

164. National Institute for Health and Clinical Excellence. Selective internal radiation therapy for non-resectable colorectal metastases in the liver. London: NICE; 2011.

165. Jonker DJ, Maroun JA, Kocha W. Survival benefit of chemotherapy in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Cancer* 2000;82(11):1789-94.

166. Simmonds P, Colorectal Cancer Collaborative Group. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2000;321(7260):531-5.

167. Golfinopoulos V, Salanti G, Pavlidis, N and Ioannidis, JP. Survival and disease-

- progression benefits with treatment regimens for advanced colorectal cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007;8:898-911.
168. Douillard J, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000;355(9209):1041-7.
169. Saltz L, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000;343(13):905-14.
170. Hind D, Tappenden, P, Tumor, I, Eggington, S, Sutcliffe, P and Ryan, A. The use of irinotecan, oxaliplatin and raltitrexed for the treatment of advanced colorectal cancer: systematic review and economic evaluation 2008.
171. Arkenau H, Arnold D, Cassidy J, Diaz-Rubio E, Douillard JY, Hochster H, et al. Efficacy of oxaliplatin plus capecitabine or infusional fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26(36):5910-7.
172. Van Cutsem E, Nordlinger, B, Cervantes A and On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann Oncol* 2010;21(suppl 5):v93-v7.
173. Judson I, Maughan T, Beale P, Primrose J, Hoskin P, Hanwell J, et al. Effects of impaired renal function on the pharmacokinetics of raltitrexed (Tomudex ZD1694). *Br J Cancer* 1998;78(9):1188-93.
174. Köhne C, Thuss-Patience P, Friedrich M, Daniel PT, Kretzschmar A, Benter T, et al. Raltitrexed (Tomudex): an alternative drug for patients with colorectal cancer and 5-fluorouracil associated cardiotoxicity. *Br J Cancer* 1998;77(6):973-7.
175. Feliu J, Castañón C, Salud A, Mel JR, Escudero P, Pelegrín A, et al. Phase II randomised trial of raltitrexed-oxaliplatin vs raltitrexed-irinotecan as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2005;93(11):1230-5.
176. Maughan T, James RD, Kerr DJ, Ledermann JA, McArdle C, Seymour MT, et al; British MRC Colorectal Cancer Working Party. Comparison of survival, palliation, and quality of life with three chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2002;359(9317):1555-63.
177. Roque IFM, Sola, I, Martin-Richard, M, Lopez, J J and Cosp, XB. Second-line chemotherapy in advanced and metastatic CRC. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2.
178. Tappenden P, Chilcott J, Brennan A, Pilgrim H. Systematic review of economic evidence for the detection, diagnosis, treatment, and follow-up of colorectal cancer in the United Kingdom. *Int J Technol Assess Health Care* 2009;25(4):470-8.
179. Welch S, Spithoff, K, Rumble, RB and Maroun, J. Bevacizumab combined with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer: A systematic review. *Ann Oncol* 2010;1152(21):1152-62.
180. Amado R, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(10):1626-34.

181. Ibrahim E, Zekri JM, Bin Sadiq BM. Cetuximab-based therapy for metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of the effect of K-ras mutations. *Int J Colorectal Dis* 2010;25(6):713-21.
182. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy- refractory metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2007;6(suppl2):S60-S5.
183. Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: Updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011;29(15):2011-9.
184. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011;377(9783):2103-14.
185. Wong RK, Tandan V, De Silva S, Figueredo A. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;2.
186. Sebag-Montefiore DSR, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009;373(9666):811-20.
187. van Gijn W, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Kranenburg EM-K, Putter H, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011;12(6):575-82.
188. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al; German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351(17):1731-40.
189. Wong RKS, Berry S, Spithoff K, Simunovic M, Chan K, Agboola O, et al. Preoperative or postoperative therapy for stage II or III rectal cancer: An updated practice guideline. *Clin Oncol* 2010;22(4):265-71.
190. Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Fierens K. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1.
191. Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U, Glimelius B. Late adverse effects of radiation therapy for rectal cancer - A systematic overview. *Acta Oncol* 2007;46(4):504-16.
192. Bakx R, Emous M, Legemate DA, Zoetmulder FA, van Tienhoven G, Bemelman WA, et al. Harm and benefits of short-term pre-operative radiotherapy in patients with resectable rectal carcinomas. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(5):520-6.
193. Collette L, Bosset JF, Den Dulk M, Nguyen F, Mineur L, Maingon P, et al. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: Does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based

- chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007;25(28):4379-86.
194. Audisio R, Setti-Carraro P, Segala M, Capko D, Andreoni B, Tiberio G. Follow-up in colorectal cancer patients: a cost-benefit analysis. *Ann Surg Oncol* 1996;3(4):349-57.
195. Kjeldsen B, Kronborg O, Fenger C, Jørgensen OD. A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 1997;84(5):666-9.
196. Pietra N, Sarli L, Costi R, Ouchemi C, Grattarola M, Peracchia A. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: a prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998;41(9):1127-33.
197. Schoemaker D, Black R, Giles L, Toouli J. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 1998;114(1):7-14.
198. Secco G, Fardelli R, Rovida S, Gianquinto D, Baldi E, Bonfante P, et al. Is intensive follow-up really able to improve prognosis of patients with local recurrence after curative surgery for rectal cancer? *Ann Surg Oncol* 2000;7(1):32-7.
199. Jeffery G, Hickey BE, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 1.
200. Renehan A, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002;324(7341):813.
201. Rosen M, Chan L, Beart RW Jr, Vukasin P, Anthone G. Follow-up of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1998;41(9):1116-26.
202. McCarthy E, Phillips RS, Zhong Z, Drews RE, Lynn J. Dying with cancer: patients' function, symptoms, and care preferences as death approaches. *J Am Geriatr Soc* 2000;48(5 Suppl):S110-21.
203. Twycross R, Wilcock, A. Symptom management in advanced cancer. 3rd. Abingdon: Radcliffe Medical Press; 2001.
204. Portenoy R, Thaler HT, Kornblith AB, Lepore JM, Friedlander-Klar H, Coyle N, et al. Symptom prevalence, characteristics and distress in a cancer population. *Qual Life Res* 1994;3(3):183-9.
205. Scottish Executive Health Department. Scottish national audit of the prevalence of pain in patients with active cancers recognised to cause pain. Edinburgh; 2003.
206. Ripamonti C, Twycross R, Baines M, Bozzetti F, Capri S, De Conno F, et al. Clinical-practice recommendations for the management of bowel obstruction in patients with end-stage cancer. *Support Care Cancer* 2001;9(4):223-33.
207. Feuer D, Broadley KE. Corticosteroids for the resolution of malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer (Cochrane Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 1.
208. Stone P, Richardson A, Ream E, Smith AG, Kerr DJ, Kearney N. Cancer Fatigue Forum. Cancer-related fatigue: inevitable, unimportant and untreatable? Results of a multi-centre patient survey. *Ann Oncol* 2000 11(8):971-5.
209. Bruera E, Ernst S, Hagen N, Spachynski K, Belzile M, Hanson J, et al.

Effectiveness of megestrol acetate in patients with advanced cancer: a randomized, double-blind, crossover study. *Cancer Prev Control* 1998;2(2):74-8.

210. Fearon K, Barber MD, Moses AG. The cancer cachexia syndrome. *Surg Oncol Clin N Am* 2001;10(1):109-26.

211. Scottish Executive Health Department, Scottish referral guidelines for suspected cancer, NHS HDL (2007) 09.

EARLY COLON CANCER: ESMO CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND FOLLOW-UP, 2013

1. GLOBOCAN 2008 website: globocan.iarc.fr. (12 July 2013, date last accessed).
2. Jemal A, Center M, deSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 1893–1907.
3. Center MM, Jemal A, Ward E. International trends in colorectal cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1688–1694.
4. Bossetti C, Levi F, Rosato V et al. Recent trends in colorectal cancer mortality in Europe. *Int J Cancer* 2011; 129: 180–191.
5. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol* 2008; 9: 730–756.
6. Senter L, Clendenning M, Sotamaa K et al. The clinical phenotype of Lynch syndrome due to germ-line PMS2 mutations. *Gastroenterology* 2008; 135: 419–428.
7. Barnetson RA, Tenesa A, Farrington SM et al. Identification and survival of carriers of mutations in DNA mismatch-repair genes in colon cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 2751–2763.
8. Boland CR, Shike M. Report from the Jerusalem workshop on Lynch syndrome hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2197 e1–2197 e7.
9. Moreira L, Balaguer F, Lindor N et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA* 2012; 308: 1555–1565.
10. Parsons MT, Buchanan DD, Thompson B et al. Correlation of tumour BRAF mutations and MLH1 methylation with germline mismatch repair (MMR) gene mutation status: a literature review assessing utility of tumour features for MMR variant classification. *J Med Genet* 2012; 49: 151–157.
11. McDermott FT, Hughes ES, Pihl E et al. Prognosis in relation to symptom duration in colon cancer. *Br J Surg* 1981; 68: 846–849.
12. Ford AC, Veldhuyzen van Zanten SJO, Rodgers CC et al. Diagnostic utility of alarm features for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2008; 57: 1545–1553.
13. Washington MK, Berlin J, Branton P et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 1539–1551.
14. Koh JL, Yan TD, Glenn D, Morris DL. Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 327–333.

15. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology* 2010; 257: 674–684.
16. Thirunavukarasu P, Sukumar S, Sathaiah M et al. C-stage in colon cancer: implications of carcinoembryonic antigen biomarker in staging, prognosis, and management. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 689–697.
17. Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. (eds). *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th edition. New York, NY: Springer, 2010, pp. 143–164.
18. Busch OR, Hop WC, Hoyneck van Pependrecht MA et al. Blood transfusions and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1993; 328: 1372–1376.
19. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ et al. Tumor microsatellite instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 247–257.
20. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for the lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3219–3226.
21. Sinicrope FA, Foster NR, Thibodeau SN et al. DNA mismatch repair status and colon cancer recurrence and survival in clinical trials of 5-fluorouracil-based adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 863–875.
22. Tejpar S, Saridaki Z, Delorenzi M et al. Microsatellite instability, prognosis and drug sensitivity of stage II and III colorectal cancer: more complexity to the puzzle. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 841–844.
23. Roth AD, Delorenzi M, Tejpar S et al. Integrated analysis of molecular and clinical prognostic factors in stage II/III colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 1635–1646.
24. McCleary NJ, Meyerhardt JA, Green E et al. Impact of age on the efficacy of newer adjuvant therapies in patients with stage II/III colon cancer: findings from the ACCENT database. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2600–2606.
25. Tournigand C, André T, Bonnetain F et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3353–3360.
26. Weiser MR, Landmann RG, Kattan MW et al. Individualized prediction of colon cancer recurrence using a nomogram. *J Clin Oncol* 2008; 26: 380–385.
27. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2050–2059.
28. Hewett PJ, Allardyce RA, Bagshaw PF et al. Short-term outcomes of the Australasian randomized clinical study comparing laparoscopic and conventional open surgical treatments for colon cancer: the ALCCaS trial. *Ann Surg* 2008; 248: 728–738.

29. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al. Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343–2351.
30. André T, Boni 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: 3109–3116.
31. Kuebler JP, Wieand HS, O’Connell MJ 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: 2198–2204.
32. Haller DG, Tabernero J, Maroun J et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1465–1471.
33. Twelves C, Wong A, Nowacki MP et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2696–2704.
34. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3456–3461.
35. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3117–3125.
36. Allegra CJ, Yothers G, O’Connell MJ et al. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. *J Clin Oncol* 2011; 29: 11–16.
37. de Gramont A, Van Cutsem E, Schmoll HJ et al. Bevacizumab plus oxaliplatinbased chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 1225–1233.
38. Alberts SR, Sargent DJ, 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: 1383–1393.
39. Taieb J, Tabernero J, Mini E et al. Adjuvant FOLFOX-4 with or without cetuximab (CTX) in patients (PTS) with resected stage III colon cancer: DFS and OS results and subgroup analyses of the PETACC-8 Intergroup phase III trial. *Ann Oncol* 2012; 23(suppl 9): abstr # LBA4.
40. Liao X, Lochhead P, Nishihara R et al. Aspirin use, tumor PIK3CA mutation and colorectal cancer survival. *N Engl J Med* 2012; 367: 1596–1606.
41. Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J et al. Follow-up of patients with colorectal cancer. A meta-analysis. *Ann Surg* 1994; 219: 174–182.
42. Rosen M, Chan L, Beart RW, Jr et al. Follow-up of colorectal cancer: a metaanalysis. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1116–1126.
43. Renehan AG, Egger M, Saunders MP et al. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and metaanalysis of randomised trials. *BMJ* 2002; 324: 813–819.

44. Tjandra JJ, Chan MK. Follow-up after curative resection of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1783–1799.
45. Jeffery GM, Hickey BE, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for nonmetastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD002200.
46. Renehan AG, Egger M, Saunders MP et al. Mechanisms of improved survival from intensive follow-up in colorectal cancer: a hypothesis. *Br J Cancer* 2005; 92: 430–433.
47. Chau I, Allen MJ, Cunningham D et al. The value of routine serum carcinoembryonic antigen measurement and computed tomography in the surveillance of patients after adjuvant chemotherapy for colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1420–1429.
48. Rex DK, Kahi CJ, Levin B et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2006; 130: 1865–1871.
49. Sargent DJ, Patiyil S, Yothers G et al. Endpoints for colon cancer adjuvant trials: observations and recommendations based on individual patient data from 20,898 patients enrolled onto 18 randomized trials from the ACCENT group. *J Clin Oncol* 2007; 29: 4569–4574.
50. Tsikitis VL, Malireddy K, Gree EA et al. Postoperative surveillance recommendations for early stage colon cancer based on results from the clinical outcomes of surgical therapy trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3671–3676.
51. Grunfeld E, Earle CC. The interface between primary and oncology specialty care: treatment through survivorship. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010; 25–30.
52. Sisler JJ, Taylor-Brown J, Nugent Z et al. Continuity of care of colorectal cancer survivors at the end of treatment: the oncology–primary care interface. *J Cancer Surviv* 2012; 6: 468–475.
53. Howell D, Hack TF, Oliver TK et al. Models of care for post-treatment follow-up of adult cancer survivors: a systematic review and quality appraisal of the evidence. *J Cancer Surviv* 2012; 6: 359–371.
54. Grunfeld E, Earle CC, Stovall E. A framework for cancer survivorship research and translation to policy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20: 2099–2104.

FAMILIAL RISK-COLORECTAL CANCER: ESMO CLINICAL PRACTICE GUIDELINES, 2013

1. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 919–932.
2. Umar A, Boland CR, Terdiman JP et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 261–268.
3. Hampel H, Frankel WL, Martin E et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005; 352: 1851–1860.
4. Pinol V, Castells A, Andreu M et al. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA* 2005; 293: 1986–1994.

5. Win AK, Lindor NM, Winship I et al. Risks of colorectal and other cancers after endometrial cancer for women with Lynch syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 274–279.
6. Senter L, Clendenning M, Sotamaa K et al. The clinical phenotype of Lynch syndrome due to germ-line PMS2 mutations. *Gastroenterology* 2008; 135: 419–428.
7. Barnetson RA, Tenesa A, Farrington SM et al. Identification and survival of carriers of mutations in DNA mismatch-repair genes in colon cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 2751–2763.
8. Boland CR, Shike M. Report from the Jerusalem workshop on Lynch syndrome hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2197 e1–2197 e7.
9. Moreira L, Balaguer F, Lindor N et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA* 2012; 308: 1555–1565.
10. Parsons MT, Buchanan DD, Thompson B et al. Correlation of tumour BRAF mutations and MLH1 methylation with germline mismatch repair (MMR) gene mutation status: a literature review assessing utility of tumour features for MMR variant classification. *J Med Genet* 2012; 49: 151–157.
11. Hitchins MP, Wong JJ, Suthers G et al. Inheritance of a cancer-associated MLH1 germ-line epimutation. *N Engl J Med* 2007; 356: 697–705.
12. Kastrinos F, Steyerberg EW, Mercado R et al. The PREMM(1,2,6) model predicts risk of MLH1, MSH2, and MSH6 germline mutations based on cancer history. *Gastroenterology* 2012; 140: 73–81.
13. Ligtenberg MJ, Kuiper RP, Chan TL et al. Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 30 exons of TACSTD1. *Nat Genet* 2009; 41: 112–117.
14. Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000; 118: 829–834.
15. Burn J, Gerdes AM, Macrae F et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 2081–2087.
16. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354: 261–269.
17. Bertagnolli MM, Niedzwiecki D, Compton CC et al. Microsatellite instability predicts improved response to adjuvant therapy with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in stage III colon cancer: Cancer and Leukemia Group B Protocol 89803. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1814–1821.
18. Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2005; 23: 609–618.
19. Lindor NM, Rabe K, Petersen GM et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. *JAMA* 2005; 293: 1979–1985.
20. Groen EJ, Roos A, Muntinghe FL et al. Extra-intestinal manifestations of familial adenomatous polyposis. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2439–2450.

21. Nielsen M, Hes FJ, Nagengast FM et al. Germline mutations in APC and MUTYH are responsible for the majority of families with attenuated familial adenomatous polyposis. *Clin Genet* 2007; 71: 427–433.
22. Grover S, Kastrinos F, Steyerberg EW et al. Prevalence and phenotypes of APC and MUTYH mutations in patients with multiple colorectal adenomas. *JAMA* 2012; 308: 485–492.
23. Vasen HF, Moslein G, Alonso A et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut* 2008; 57: 704–713.
24. Bulow S, Bjork J, Christensen IJ et al. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2004; 53: 381–386.
25. Brosens LA, Keller JJ, Offerhaus GJ et al. Prevention and management of duodenal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2005; 54: 1034–1043.
26. Dekker E, Boparai KS, Poley JW et al. High resolution endoscopy and the additional value of chromoendoscopy in the evaluation of duodenal adenomatosis in patients with familial adenomatous polyposis. *Endoscopy* 2009; 41: 666–669.
27. Sieber OM, Lipton L, Crabtree M et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. *N Engl J Med* 2003; 348: 791–799.
28. Balaguer F, Castellvi-Bel S, Castells A et al. Identification of MYH mutation carriers in colorectal cancer: a multicenter, case–control, population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 379–387.
29. Nielsen M, Joerink-van de Beld MC, Jones N et al. Analysis of MUTYH genotypes and colorectal phenotypes in patients with MUTYH-associated polyposis. *Gastroenterology* 2009; 136: 471–476.
30. Jones N, Vogt S, Nielsen M et al. Increased colorectal cancer incidence in obligate carriers of heterozygous mutations in MUTYH. *Gastroenterology* 2009; 137: 489–494, 494.e1; quiz 725–726.
31. Win AK, Hopper JL, Jenkins MA. Association between monoallelic MUTYH mutation and colorectal cancer risk: a meta-regression analysis. *Fam Cancer* 2011; 10: 1–9.

RECTAL CANCER: ESMO CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND FOLLOW-UP, 2013

1. Kirkegaard H, Johnsen NF, Christensen J et al. Association of adherence to lifestyle recommendations and risk of colorectal cancer: a prospective Danish cohort study. *BMJ* 2010; 341: c5504.
2. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML et al. Accuracy of endoscopic ultrasound to diagnose nodal invasion by rectal cancers: a meta-analysis and systematic review. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1255–1265.
3. Al-Sukhni E, Milot L, Fruitman M et al. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 2212–2223.

4. Wittekind C, Compton C, Quirke P et al. A uniform residual tumor (R) classification: integration of the R classification and the circumferential margin status. *Cancer* 2009; 115: 3483–3488.
5. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1985; 89: 328–336.
6. Kikuchi R, Takano M, Takagi K et al. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 1286–1295.
7. Sgourakis G, Lanitis S, Gockel I et al. Transanal endoscopic microsurgery for T1 and T2 rectal cancers: a meta-analysis and meta-regression analysis of outcomes. *Am Surg* 2011; 77: 761–772.
8. Valentini V, Aristei C, Glimelius B et al. Multidisciplinary rectal cancer management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECAC2). *Radiother Oncol* 2009; 92: 148–163.
9. Glimelius B, Holm T, Blomqvist L. Chemotherapy in addition to preoperative radiotherapy in locally advanced rectal cancer—a systematic overview. *Rev Recent Clin Trials* 2008; 3: 204–211.
10. Schmoll HJ, 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: 2479–2516.
11. Quirke P, Steele R, Monson J et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet* 2009; 373: 821–828.
12. Doornebosch PG, Tollenaar RA, De Graaf EJ. Is the increasing role of transanal endoscopic microsurgery in curation for T1 rectal cancer justified? A systematic review. *Acta Oncol* 2009; 48: 343–353.
13. Gerard JP, Ortholan C, Benezery K et al. Contact X-ray therapy for rectal cancer: experience in Centre Antoine-Lacassagne, Nice, 2002–2006. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 665–670.
14. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 811–820.
15. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L et al. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5644–5650.
16. van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 575–582.
17. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative

- conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 1215–1223.
18. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3–4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4620–4625.
 19. Bosset JF, Collette L, Calais G et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1114–1123.
 20. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3827–3833.
 21. Sauer R, Liersch T, Merkel S et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 Randomized Phase III Trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1926–1933.
 22. Braendengen M, Tveit KM, Berglund Å et al. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in non-resectable rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3687–3694.
 23. Radu C, Berglund Å, Pahlman L, Glimelius B. Short course preoperative radiotherapy with delayed surgery in rectal cancer—a retrospective study. *Radiother Oncol* 2008; 87: 343–349.
 24. Pettersson D, Holm T, Iversen H et al. Preoperative short-course radiotherapy with delayed surgery in primary rectal cancer. *Br J Surg* 2012; 99: 577–583.
 25. Hofheinz RD, Wenz F, Post S et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 579–588.
 26. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S et al. Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4558–4565.
 27. Holm T, Ljung A, Häggmark T et al. Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer. *Br J Surg* 2007; 94: 232–238.
 28. Fujita S, Akasu T, Mizusawa J et al. Postoperative morbidity and mortality after mesorectal excision with and without lateral lymph node dissection for clinical stage II or stage III lower rectal cancer (JCOG0212): results from a multicentre, randomised controlled, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 616–621.
 29. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004; 240: 711–717.
 30. Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4633–4640.
 31. Lambrecht M, Vandecaveye V, De Keyzer F et al. Value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging for prediction and early assessment of response to

neoadjuvant radiochemotherapy in rectal cancer: preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 863–870.

32. van Stiphout RG, Lammering G, Buijsen J et al. Development and external validation of a predictive model for pathological complete response of rectal cancer patients including sequential PET-CT imaging. *Radiother Oncol* 2011; 98: 126–133.

33. Bujko K, Glynne-Jones R, Bujko M. Does adjuvant fluoropyrimidine-based chemotherapy provide a benefit for patients with resected rectal cancer who have already received neoadjuvant radiochemotherapy? A systematic review of randomised trials. *Ann Oncol* 2010; 21: 1743–1750.

34. Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT et al. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 3: CD004078.

35. Valentini V, van Stiphout RG, Lammering G et al. Nomograms for predicting local recurrence, distant metastases, and overall survival for patients with locally advanced rectal cancer on the basis of European randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3163–3172.

36. Akasu T, Moriya Y, Ohashi Y et al. Adjuvant chemotherapy with Uracil–Tegafur for pathological stage III rectal cancer after mesorectal excision with selective lateral pelvic lymphadenectomy: a multicenter randomized controlled trial. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36: 237–244.

37. Taylor N, Crane C, Skibber J et al. Elective groin irradiation is not indicated for patients with adenocarcinoma of the rectum extending to the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 741–747.

38. Baca B, Beart RW, Jr, Etzioni DA. Surveillance after colorectal cancer resection: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 1036–1048.

39. Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U, Glimelius B. Late adverse effects of radiation therapy for rectal cancer—a systematic overview. *Acta Oncol* 2007; 46: 504–516.

40. Braendengen M, Tveit KM, Bruheim K et al. Late patient-reported toxicity after preoperative radiotherapy or chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer: results from a randomized phase III study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 1017–1024.

Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2014

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1374–1403.

2. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1041–1047.

3. de Gramont A, Figuer A, Seymour M et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938–2947.

4. Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P et al. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised phase III trials. *Br J Cancer* 2004; 90: 1190–1197.
5. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2006–2012.
6. Tournigand C, André 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: 229–237.
7. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1209–1214.
8. Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352: 1407–1412.
9. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA 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: 143–152.
10. Koopman M, Antonini NF, Douma J et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 135–142.
11. Tebbutt NC, Wilson K, GebSKI VJ et al. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3191–3198.
12. Ducreux M, Malka D, Mendiboure J et al. Sequential versus combination chemotherapy for the treatment of advanced colorectal cancer (FFCD 2000-05). an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1032–1044.
13. Falcone A, Ricci S, Brunetti I et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1670–1676.
14. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer* 2006; 94: 798–805.
15. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335–2342.

16. Kabbinavar F, Irl C, Zurlo A, Hurwitz H. Bevacizumab improves the overall and progression-free survival of patients with metastatic colorectal cancer treated with 5-fluorouracil-based regimens irrespective of baseline risk. *Oncology* 2008; 75: 215–223.
17. 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: 1077–1085.
18. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013–2019.
19. Cremolini C, Loupakis F, Masi G et al. FOLFOXIRI/bevacizumab versus FOLFIRI/bevacizumab as first-line treatment in unresectable metastatic colorectal cancer: results of phase III TRIBE trial by GONO Group. *Ann Oncol* 2013; 24(Suppl 4): iv21.
20. Giantonio B, Catalano PJ, Meropol NJ et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1539–1544.
21. Bennouna J, Sastre J, Arnold D et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 29–37.
22. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R et al. Addition of aflibercept 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: 3499–3506.
23. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 303–312.
24. Douillard JY, Siena S, Cassidy J et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4697–4705.
25. Douillard JY, Oliner KS, Siena S et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 1023–1034.
26. Ciardiello F, Lenz H-J, Köhne C-H et al. Treatment outcome according to tumor RAS mutation status in CRYSTAL study patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) randomized to FOLFIRI with/without cetuximab. *J Clin Oncol* 2014; 32: 5s (suppl; abstr 3506).
27. Bokemeyer C, Köhne C-H, Ciardiello F et al. Treatment outcome according to tumor RAS mutation status in OPUS study patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) randomized to FOLFOX4 with/without cetuximab. *J Clin Oncol* 2014; 32: 5s (suppl; abstr 3505).

28.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000558/WC500155463.pdf (10th July 2014, date last accessed).

29. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2040–2048.

30. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1757–1765.

31. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1658–1664.

32. Amado RG, Wolf M, Peeters M et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1626–1634.

33. Price TJ, Peeters M, Kim TW et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 569–579.

34. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337–345.

35. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2311–2319.

36. Peeters M, Price TJ, Cervantes A et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4706–4713.

37. Seymour MT, Brown SR, Middleton G et al. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 749–759.

38. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408–1417.

39. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2011–2019.

40. Ciardiello F, Lenz H-J, Köhne C-H et al. Effect of KRAS and NRAS mutational status on first-line treatment with FOLFIRI plus cetuximab in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): new results from the CRYSTAL trial. *J Clin Oncol* 2014; 32 (suppl 3; abstr LBA443).

41. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 663–671.
42. Maughan TS, Adams RA, Smith CG et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011; 377: 2103–2114.
43. Tveit KM, Guren T, Glimelius B et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1755–1762.
44. Tejpar S, Lenz H-J, Köhne C-H et al. Effect of KRAS and NRAS mutations on treatment outcomes in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated first-line with cetuximab plus FOLFOX4: new results from the OPUS study. *J Clin Oncol* 2014; 32 (suppl 3; abstr LBA444).
45. Heinemann V, Fischer von Weikersthal L, Decker T et al. Randomised comparison of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: German AIO study KRK-0306 (FIRE-3). *J Clin Oncol* 2013; 31 (suppl; abstr LBA3506).
46. Stintzig S, Jung A, Rossius L et al. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in FIRE-3: a randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. *Eur J Cancer* 2013; 49 (Suppl 3; LBA 17).
47. Heinemann V, Modest D, Fischer von Weikersthal L et al. Independent radiological evaluation of objective response early tumor shrinkage, and depth of response in FIRE-3 (AIO KRK-0306). *Ann Oncol* 2014; 25(Suppl 2): ii117.
48. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M et al. PEAK: A randomized, multicenter phase ii study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2240–2247.
49. Tol J, Koopman M, Cats A et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 563–572.
50. Li J, Qin S, Yau T et al. CONCUR: a randomized double-blind placebocontrolled phase 3 study of regorafenib monotherapy in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (mCRC). *Ann Oncol* 2014; 25 (Suppl 2): ii114–ii115.
51. Schmoll HJ, 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: 2479–2516.
52. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1007–1016.

53. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1208–1215.
54. Tounigand C, Cervantes A, Figuer A et al. OPTIMOX-1: a randomised study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer - a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 394–400.
55. Koopman M, Simkens L, May AM et al. Final results and subgroup analyses of the phase 3 CAIRO3 study: maintenance treatment with capecitabine + bevacizumab versus observation after induction treatment with chemotherapy + bevacizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2014; 32: 5s (suppl; abstr 3504).
56. Arnold D, Graeven U, Lerchenmuller CA et al. Maintenance strategy with fluoropyrimidines (FP) plus bevacizumab (Bev), Bev alone, or no treatment, following a standard combination of FP, oxaliplatin (Ox), and Bev as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): a phase III noninferiority trial (AIO KRK 0207). *J Clin Oncol* 2014; 32:5s (suppl; abstr 3503).
57. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2212–2221.
58. Nordlinger B, Van Cutsem E, Rougier P et al. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2037–2045.
59. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T et al. European Colorectal Metastases Treatment Group; Sixth International Colorectal Liver Metastases Workshop. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol* 2009; 20: 985–992.
60. Adam R, De Gramont A, Figueras J et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Oncologist* 2012; 17: 1225–1239.
61. Wong SL, Mangu PB, Choti MA et al. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 493–508.
62. 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: 601–611.
63. Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3687–3694.
64. De Roock W, Claes B, Bernasconi D et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in

chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol* 2010; 11: 753–762.

65. Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 139–144.

Ключові питання, які розглядалися в цьому оновленні

КЛЮЧОВІ ПИТАННЯ, ЯКІ БУЛИ ВИКОРИСТАНІ У РОЗРОБЦІ ЦЬОЇ НАСТАНОВИ

Оновлення цієї настанови засноване на серії структурованих ключових питань, які визначають цільову групу населення, втручання, діагностичний тест або вплив втручання, порівняння і результати, які використовуються для вимірювання ефективності, результативності, або ризику. Ці питання становлять основу систематичного пошуку літератури.

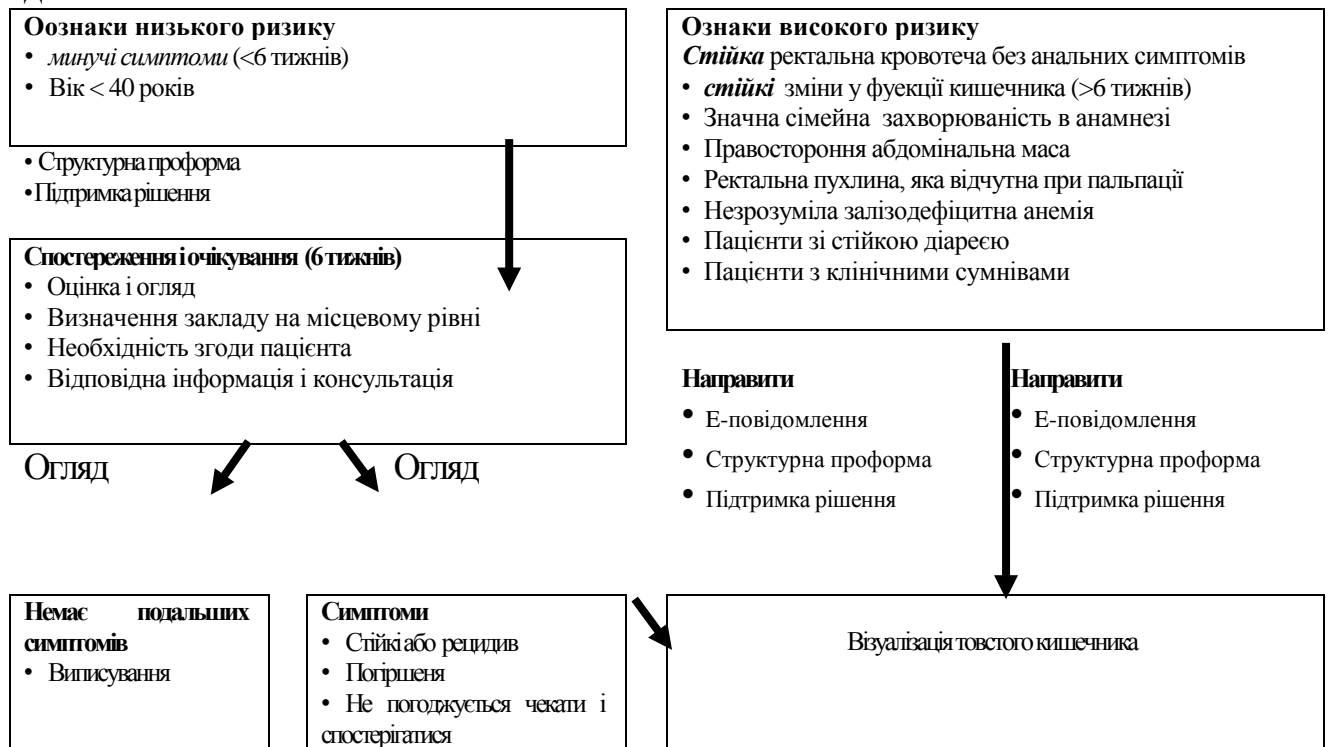
Ключове питання	Див. розділ настанови
1. Які нові докази існують в профілактиці раку прямої кишки за допомогою спеціальних дієтичних заходів і моніторингу ваги?	3.1
2. Які методи скринінгу підходять (для населення в цілому, при запальних захворюваннях кишечника, аденоматозних поліпах і сімейній історії КРР), коли і як часто необхідно їх виконувати? Розгляньте: колоноскопію, біопсію, тест на приховану кров в калі (FOBТ), FIT тест (мунологічний тест калу)	3.7
3. Який ризик розвитку КРР у осіб з сімейним КРР в анамнезі? Розгляньте: мікросателітну нестабільність, сімейний ризик, відновлення невідповідності, МҮН, FAP, APC спадковий неполіпозний КРР	5
4. Як відбирати пацієнтів з КРР на генетичний аналіз? Розгляньте: мутації в статевих генах з невідповідним відновленням (APC, МҮН), індикатори пухлини - мікросателітну нестабільність та імуногістохімію на MLH, MSH2 і MSH6.	5
5. Які комбінації ознак / симптомів мають прогностичне значення для КРР і чи ознаки / симптоми інформують дослідників? Розгляньте: абдомінальні симптоми, наприклад, біль, здуття живота, залізодефіцитна анемія, втрата ваги, кровотечі (ШКТ, ректальні), синдром подразненого кишечника, целиакії	6
6. Чи є докази для проведення специфічних з КРР в установах первинної медичної допомоги під час направлення? Розгляньте: FOBТ, повний аналіз крові, сімейний анамнез, пальцеве ректальне дослідження, обстеження черевної порожнини	6
7. Яка точність ендоректального УЗД і МРТ з високою роздільною здатністю прямої кишки привизначенні стадії T і N раку прямої кишки?	7
8. Яка роль КТ колоноскопії і дослідження з барієм в діагностиці КРР? Розгляньте: специфічність і чутливість.	7
9. Які дослідження повинні розглядатися у планових пацієнтів і пацієнтів у невідкладних стананах для передопераційної постановки стадії раку товстої і прямої кишки? Розгляньте: МРТ, КТ, рентген грудної клітки	7, 8.1

<p>10. Які є докази зі специфічних хірургічних методів лікування хворих на рак товстої і прямої кишки, а також ефективності цих методів на результати лікування пацієнтів?</p> <p>Розгляньте: радикальну операцію, лапароскопічну операцію та абдомінальнопромідний черевно-промежинне видалення прямої кишки, резекцію товстої кишки</p> <p>Розгляньте результати: кількість лімфатичних вузлів, патологію у макроскопічних зразках</p>	8
<p>11. Яка роль стентування при злоякісній обструкції? Розгляньте: паліативне лікування, міст до операції, поширення пухлини</p>	8.7
<p>12. Яка роль захисної стоми при передній резекції? Розгляньте: передопераційну променеви терапію, дефункціонування і ілеостомію</p> <p>What is the role of protective stomas in anterior resection? Consider: preoperative radiotherapy, defunctioning and ileostomy</p>	8.4.3
<p>13. Які пацієнти підходять для ад'ювантної хіміотерапії раку товстої кишки?</p> <p>Ключові слова пошуку: ад'ювантний, рак товстої кишки, пухлина товстої кишки, позитивні лімфатичні вузли, негативні лімфатичні вузли, Стадія Д'юка</p>	10.1
<p>14. Який з режимів ХТ є оптимальним у лікуванні пацієнтів з раком товстої і прямої кишок?</p> <p>Розгляньте:</p> <p>a) Метастатичний</p> <p>b) Ад'ювантна</p> <p>c) Доза, шляхи введення, схема, тривалість лікування</p>	10.1 10.2 10.3
<p>15. Який оптимальний режим лікування пацієнтів з пізньою стадією (метастатичний) раку товстої кишки?</p> <p>Ключові слова пошуку: інтенсивний режим, паліативний режим, лікувальний, нелікувальний, метастази в печінку, товста кишка, метастазектомія, мутації KRAS і BRAF.</p>	10.2
<p>16. Які групи пацієнтів слід розглядати на ад'ювантну терапію при раку прямої кишки і коли під час лікування необхідно обстежити пацієнта?</p> <p>Розгляньте: променеви терапію, хіміотерапію, хіміопроменеви терапію, окружні края резекції (CRM), неоад'ювантну терапію, ад'ювантну, інтраопераційну, перед-і післяопераційну, контактну терапію</p>	10.3
<p>17. Яке лікування є оптимальним у пацієнтів з резектабельним раком прямої кишки і місцево поширеним раком прямої кишки?</p> <p>Розгляньте: зменшення стадії, стадію Д'юка, хіміотерапію, променев терапію, кіберніж, гамма-ніж, стереотактичну, радіонукліди, радіоемболізацію (паліативне)</p>	10.3

Шотландська настанова з напрямлень при підозрі на рак: рак нижнього відділу ШКТ²¹¹

РАК НИЖНЬОГО ВІДДІЛУ ШКТ

Симптоми з боку нижнього відділу ШКТ широко поширені в суспільстві. Ректальні кровотечі, наприклад, мають місце у 140 000 осіб на 1 млн. населення на рік. Існують великі відмінності в прогностичній значущості ректальних кровотеч через рак в залежності від їх зв'язку з іншими симптомами та ознаками, а також з віком пацієнта. Різні стратегії ведення пацієнтів повинні бути прийняті у відповідності з ризиком раку, так щоб пацієнти з минучими симптомами низького ризику, викликаними доброякісною хворобою, уникали непотрібних досліджень. Наступний протокол рекомендується для лікування пацієнтів з ректальною кровотечею і ознаками, пов'язаними з можливим діагнозом КРР:



ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ:

I. "Очікувати і спостерігати" підходить для пацієнтів молодше 40 років з ознаками низького ризику і особливо у тих, у кого минучі симптоми. Тривалість " очікувати і спостерігати " може бути гнучкою і відповідною до окремих пацієнтів, але рекомендується впродовж шести тижнів. Необхідний чіткий механізм спостереження, але це не обов'язково вимагатиме повернення в клініку. Спостереження по телефону або електронною поштою може бути доречним. Якщо стійкі проблеми минають, то ніяких додаткових дій не потрібно. Якщо це не відбувається або якщо продовжує тривожити, то пацієнт

повинен бути направлений для дослідження / лікування відповідно до плану допомоги.

II. Сімейний анамнез: Його необхідно отримати і він може мати значення, і для точної оцінки ризику рекомендується дослідження клінічної генетичної служби, якщо це є основним показанням для направлення на дослідження.

III. Дослідження: Ніяких інших, крім обстеження живота і ректального дослідження і загального аналізу крові не рекомендується. Тест на приховану кров у калі (FOBТ) не показаний і не повинен впливати на прийняття рішень у симптоматичних пацієнтів.

Додаток 3

Настанова з дослідження пацієнтів з симптомами та/або ознаками, які вказують на патологію товстої кишки (включаючи КРР).

Ця настанова стосується пацієнтів, у яких підозрюється значна колоректальна патологія і які були направлені з первинного рівня медичної допомоги на вторинний відповідно до чинної настанови з направлень.

≥ 40 років	Ректальні кровотечі та зміни в звичках кишечника з більш частим і / або рідким стулком	<ul style="list-style-type: none"> • Колоноскопія • При можливості пацієнти повинні • негайно пройти тест.
≥ 40 років	Ректальні кровотечі та зміни в звичках кишечника з менш частим і / або твердим стулком (запор)	<ul style="list-style-type: none"> • Візуалізація усього товстого кишечника рекомендується. Можна провести колоноскопію або гнучку сигмоскопію і барієву клізму або КТ колонографію. Вибір методу повинен залежати від клінічного рішення і місцевих можливостей. • Пацієнти повинні при можливості пройти негайно тест.
≥ 40 років	Ректальна кровотеча	<ul style="list-style-type: none"> • Розглянути переваги пацієнта. • Більшість пацієнтів повинні негайно пройти тест. • Колоноскопію слід розглядати у всіх пацієнтів старше 50 років. • До 50 років підходить гнучка сигмоскопія в першу чергу.
> 40 років	Симптом/симптоми крім вищезазначених категорій	<ul style="list-style-type: none"> • Розглядати індивідуальні переваги. • У багатьох випадках амбулаторна оцінка буде можлива в першу чергу.
< 40 років	Ректальна кровотеча +/- періанальні симптоми (дискомфорт, біль, болючість, свербіж і випадіння) Примітка: Це відноситься до пацієнтів з постійними симптомами, тобто з тривалістю	<ul style="list-style-type: none"> • Клінічна оцінка у відповідних закладах проктосигмоскопічно оскільки потребується мінімальна підготовка для дослідження.
< 40 років	Будь-яка інша комбінація симптомів	<ul style="list-style-type: none"> • Оцінюйте кожне направлення з урахуванням індивідуальних переваг. • Амбулаторний огляд рекомендується в першу чергу.
Будь-який вік	Unexplained iron deficiency anaemia (IDA)* (*IDA confirmed and cause remains unexplained in accordance with: Guidelines for management of iron deficiency anaemia, BSG Guidelines in Gastroenterology 2005)	<ul style="list-style-type: none"> • Одночасна колоноскопія і ендоскопія верхнього відділу ШКТ.

Будь-який вік	Підозра на абдомінальну або ректальну пухлину.	• Оцінка амбулаторно.
----------------------	--	-----------------------

Коментар робочої групи:

З метою обґрунтування вибору схем ХТ при лікуванні пацієнтів з КРР робочою групою складено таблицю доказовості, що наведена нижче, на основі аналізу даних щодо застосування тегафуру в ХТ за результатами досліджень.

Таблиця доказів результатів застосування тегафуру в схемах хіміотерапії за даними літературних джерел

№	№ джерела в розд.11 АКН, Назва, автори	Рік дослідження	Кількість пацієнтів, вік	Стадія	Опис дослідження	Схема	Безпосередній ефект	Вживаність
ТЕГАФУР								
	Miquel Nogué, Antonieta Salud, Eduard Batiste-Alentorn, Eugeni Saigí, Ferran Losa, Lluís Cirera, Miguel Méndez, Juan Manuel Campos, Antonio Galan, Pilar Escudero, Angels Arcusa, Hermini Manzano, Edelmira Vélez de Mendizábal, , Joaquim Pérez de Olaguer, , Montserrat Boleda, Immaculada Guasch, Pilar Vicente Randomised study of tegafur and oral leucovorin versus intravenous 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. Eur J Cancer. 2005 Oct;41(15):2241-9.	2005	237 пацієнтів Група А - 114 пацієнтів Група В - 123 пацієнти	III IV	Рандомізоване відкрите контрольоване порівняльне дослідження	Група А - ТФ 750 мг/м ² /добу протягом 21 дня + ЛВ 15 мг/м ² кожні 8 годин через кожні 28 днів Група В – ЛВ довенно 20 мг/м ² + 5-ФУ 425 мг/м ² щодня протягом 5 днів кожні 4 тижні для 2 тижнів та кожні 5 тижнів в подальшому.	<u>Швидкість відгуку</u> група А –(27%, 95%, ДІ, 19-35), група В - (13%, 95% ДІ, 7-19) (p < 0,004). відношення ризиків ТФ / ЛВ: 5-ФУ / ЛВ = 1,02). 5-ФУ/ ЛВ показали більш високу частоту нейтропенії ступеня 3/4 (4,1 проти 0%).	Медіана загальної виживаності склала 12,4 місяця (95% ДІ, 10,3-14,5 місяців; ТФ / ЛВ) і 12,2 місяців (95% ДІ, 8,9-15,7 місяців; 5-ФУ / ЛВ)
	Nogué M1, Seguí MA, Saigí E, Batiste-Alentorn E, Arcusa A, Boleda M, Antón I. Protracted treatment with tegafur and low dose oral leucovorin in patients with advanced colorectal carcinoma. Issue Cancer Cancer Volume 85, Issue 8,	1998	39 пацієнтів	III IV	Порівняльне дослідження II фаза	Група А - ТФ 0,75 г/м ² /добу 21 день + ЛФ 45 мг/добу в 21 денний цикл Група В – 5-ФУ 0,75 г/м ² /добу 21 день + ЛВ 45 мг/добу в 21 денний	Спостерігалися два повних (5,1%) і 13 часткових (33,3%) відповідей, з глобальним індексом відгуку 38,5% (95% довірчий інтервал, 23,2-53,6%).	Медіана загальної виживаності склала 11,3 місяців.

№	№ джерела в розд.11 АКН, Назва, автори	Рік дослідж ення	Кількість пацієнтів, вік	Стадія	Опис дослідження	Схема	Безпосередній ефект	Вживаність
	pages 1866–1867, 15 April 1999					цикл		
	Takashima S1, Tomita F, Saito H, Gotoda H, Kinami Y, Miyazaki I, Yamaguchi A. Clinical effect of postoperative adjuvant chemotherapy for advanced colorectal cancer-- comparisons of between tegafur (FT) and UFT. Gan To Kagaku Ryoho. 1991 Oct;18(13):2315-24.	1991	н/д	н/д	Рандомізоване контрольоване дослідження	Група А – ТФ 600 мг/добу перорально щодня Група В – УТФ 400 мг/добу + Мітоміцин С 30 мг (20 мг під час оперативного втручання та 10 мг на наступний день) ТФ та УТФ приймали на 3 тиждень після оперативного втручання протягом 1 року.	н/д	5 річна виживаність : Група А - 72,6% для раку товстої кишки і 72,0% для раку прямої кишки Група В - 82,7% для раку товстої кишки і 82,1% для раку прямої кишки
	Kodaira S, Kikuchi K, Inokuchi K, Komi N, Hattori T, Taguchi T, Kondo T, Abe O, Uchino J, Ogawa N Cooperative study of surgical adjuvant chemotherapy of colorectal carcinoma (second study): a preliminary report. Cooperative Study Group of Surgical Adjuvant Chemotherapy of Colorectal Cancer in Japan. Gan To Kagaku Ryoho. 1989 Oct;16(10):3399-408.	1989	2477 пацієнтів 1,256 пацієнтів з раком товстої кишки, 1221 пацієнтів зі раком прямої кишки	н/д	Перспективне рандомізоване дослідження Адьювантна хіміотерапія	Група А – мітоміцин С довенно 12 мг/м ² в операційний день + 6 мг/м ² в наступний день та 6 раз + тегафур 800 мг/добу перорально щодня протягом року. Група В – лише хірургічне лікування	Без ознак захворювання кривої в групі А раку прямої кишки показали значно кращі результати, ніж в групі В (p = 0,044). Захворюваність метастазами в печінку в групі А раку прямої кишки була значно нижче, ніж в групі В (p = 0,036).	Не було жодних істотних відмінностей між групою А і групи В у 3-х річній виживаності
	Niimoto M, Kikuchi K, Kasai Y, Abe O, Kondo T, Taguchi T, Hattori T, Inokuchi K, Komi N,	1988	4 906 пацієнтів	н/д	Рандомізоване контрольоване дослідження	Тевафур (ТФ), АСNU, мітоміцин С та адріаміцин	Згідно Dukes C для ректальних ракових хворих, адріаміцин +	3 річна виживаність хворі з раком прямої кишки: була вище в

№	№ джерела в розд.11 АКН, Назва, автори	Рік дослідж ення	Кількість пацієнтів, вік	Стадія	Опис дослідження	Схема	Безпосередній ефект	Вживаність
	Ogawa N [A cooperative study of surgical adjuvant chemotherapy of colorectal cancer (second report): 3-year survival rate. Cooperative Study Group of Surgical Adjuvant Chemotherapy of Colorectal Cancer in Japan]. Cancer & chemotherapy 15(8):2237-44 · September 1988				Постоперативна адьювантна хіміотерапія		група ТФ була вище, ніж ТФ тільки групи виживання 3-х років ($p = 0,092$) і мали значно більше виживання, ніж ФТ тільки групи в 3-річній безрецидивної ставки ($p = 0,011$). Швидкість появи локальних рецидивів після резекції товстої кишки була в групі КАСООН + ТФ вище, ніж в ТФ тільки групи ($p < 0,05$).	Групі адріаміцин + ТФ проти групи ТФ ($p = 0,092$), тривалість життя значно вища в Групі адріаміцин + ТФ проти групи ТФ ($p = 0,011$)
	Hojo K, Kajitani T. Adjuvant chemotherapy of colorectal cancer--results of prospective randomized trials Cancer & chemotherapy 13(10):3063-73 · November 1986	1986	1 156 пацієнтів	н/д	Проспективне рандомізоване контрольоване дослідження, Адьювантна терапія Період спостереження -3 роки	Група А- мітоміцин С+ тегафур Група В- мітоміцин С+ тегафур Група С- не адьювантна терапія як контроль	н/д	При раку товстої кишки, ад'ювантна хіміотерапія комбінуючи мітоміцин С з тегафуром було ефективним на підвищення показників виживання, особливо значимо ($p = 0,017$) у випадках стадії Dukes В (85-88% проти 69,2% в виживаності 8 років). При раку прямої кишки, системне внутрішньовенне введення мітоміцин С 4 мг, два рази на тиждень протягом відразу після операції три тижні, в поєднанні з після операції тривалого перорального

№	№ джерела в розд.11 АКН, Назва, автори	Рік дослідження	Кількість пацієнтів, вік	Стадія	Опис дослідження	Схема	Безпосередній ефект	Вживаність
								введення тегафуру 800 мг / день більше трьох місяців також був значно ефективнішим, особливо у випадках Dukes C етап (52,3% проти 40% в виживаності 8 років).
	Bjerkeset T, Fjøsne HE. Comparison of oral ftorafur and intravenous 5-fluorouracil in patients with advanced cancer of the stomach, colon or rectum. Oncology 1986;43:212–215	1986	55 Результати надані для 45 пацієнтів (81,2%) пацієнтів, які були проаналізовані	III IV	Проспективне рандомізоване дослідження	Група А – тегафур перорально Група В – 5-фторурацил довенно	Загальний відсоток відповіді в групі Фторафур були 26,9% в групі 5-фторурацил, 26,7%. Середня тривалість відповіді склала 6 місяців в обох групах. Мієлосупресивний ефект 5-фторурацилу був значно сильнішим, ніж у Фторафуру. Шлунково-кишкові побічні ефекти були більш виражені в групі Фторафуру, але різниця не була статистично значущою.	Вживаність в групі 5-фторурацилу була дещо краще, ніж в групі Фторафуру, але різниця не була статистично значущою.
	Andersen E1, Pedersen H. Oral ftorafur versus intravenous 5-fluorouracil. A comparative study in patients with colorectal cancer. Acta Oncol. 1987;26(6):433-6.	н/д	н/д	н/д	Проспективне рандомізоване дослідження	Пероральний ТФ (1 г / м ² / день 1-21) і внутрішньовенне введення 5-фторурацилу (5-ФУ) (500 мг / м ² / день 1-5)	Лейкопенія та стоматит частіше спостерігалися в групі 5-ФУ	Медіана виживаності та відповіді істотно не відрізнялися в двох схемах лікування.

№	№ джерела в розд.11 АКН, Назва, автори	Рік дослідження	Кількість пацієнтів, вік	Стадія	Опис дослідження	Схема	Безпосередній ефект	Вживаність
	Buroker T, Wojtaszak B, Dindogru A, DeMattia M, Baker L, Groth C, Vaitkevicius VK. Phase II trial of ftorafur with mitomycin C versus ftorafur with methyl-CCNU in untreated colorectal cancer. Cancer Treat Rep. 1978 May;62(5):689-92.	н/д	52 пацієнти	III, IV	Рандомізоване дослідження, II фаза	I група: ТФ 2-годинна інфузія щодня x 5 днів + Мітоміцин С II група: ТФ 2-годинна інфузія щодня x 5 днів + метил- CCNU	Токсичність центральної нервової системи відбувається в більш ніж 30% пацієнтів, і виявилася обмежуючим фактором введення ФТ.	Не було ніяких істотних відмінностей в медіані виживаності між групами лікування.
ТЕГАФУР/ГІМЕРАЦИЛ/ОТЕРАЦИЛ								
	S Y Kim, Y S Hong, E K Shim, S-Y Kong, A Shin, J Y Baek and K H Jung*S-1 plus irinotecan and oxaliplatin for the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: a prospective phase II study and pharmacogenetic analysis. Br J Cancer. 2013 Sep 17; 109(6): 1420–1427	2013	43 пацієнти, вік 54 (30–67) років Результати надані для 42 пацієнтів (98%) пацієнтів, які були проаналізовані	IV	Проспективне дослідження, фаза II	Схема TIROX : іринотекан – 150 мг/м ² , оксаліплатин – 85 мг/м ² в 1 день, S-1 – 80 мг/м ² день (40 мг/м ² 2р/день) з 1 по 14 день кожні 3 тижні.	Відсоток об'єктивної відповіді становив 67,4%	Медіана виживаності без прогресування була 10,0 місяців. Медіана загальної виживаності склала 19,2 місяців.
	Seung Tae Kim, Yong Sang Hong, Ho Yeong Lim, Jeeyun Lee, Tae Won Kim, Kyu-Pyo Kim, Sun Young Kim, Ji Yeon Baek, Jee Hyun Kim, Keun-Wook Lee, Ik-Joo Chung, Sang-Hee Cho, Kyung Hee Lee, Sang Joon Shin, Hye Jin Kang, Dong Bok Shin, Jae Won Lee1, Sook Jung Jo and Young Suk Park* S-1 plus oxaliplatin versus capecitabine plus oxaliplatin for the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated results from a phase 3 trial. BMC Cancer. 2014; 14: 883	2014	340 пацієнтів (SOX група: 168 і CapeOX група: 172). Результати надані для 325 пацієнтів (95,5%) пацієнтів, які були проаналізовані	IV	Рандомізоване відкрите контрольоване мультицентрове порівняльне дослідження III фаза Період спостереження – 1,5 роки	Порівняння CapeOX (капецитабин 1000 мг / м ² двічі на день в дні 1-14 і оксаліплатину 130 мг / м ² в 1-й день) в порівнянні з SOX (S-1 40 мг / м ² два рази на день в дні 1-14 і оксаліплатин 130 мг / м ² в 1-й день).	н/д	Медіана виживаності без прогресування (p = .10): Група SOX - 7.1 місяців Група CapeOX – 6.3 місяців Медіана виживаності з прогресуванням (p = .81) : Група SOX – 9.3 місяців Група CapeOX – 9.5 місяців Загальна виживаність (p = 19) : Група SOX – 19 місяців Група CapeOX – 18.5 місяців

№	№ джерела в розд.11 АКН, Назва, автори	Рік дослідж ення	Кількість пацієнтів, вік	Стадія	Опис дослідження	Схема	Безпосередній ефект	Вживаність
	T Yoshioka, S Kato, M Gamoh, N Chiba, T Suzuki, N Sakayori, S Kato, H Shibata, H Shimodaira, K Otsuka, Y Kakudo, S Takahashi and C Ishioka Phase I/II study of sequential therapy with irinotecan and S-1 for metastatic colorectal cancer. British Journal of Cancer (2009) 101, 1972–1977	2009	36 пацієнтів	IV	I/II фаза	Іринотекан – 150 мг/м ² довенна інфузія в 1 день, потім S-1- 80 мг/м ² день – 3-16 дні, кожні 3 тижні	Загальний відсоток відповіді становив 55,6% (95% ДІ, 38.1-72,1%)	Медіана виживання без прогресування захворювання склала 7,7 місяця (95% ДІ, 4,8-12,6 місяців)
	Chunxiang Cao, Xunlei Zhang, Meng Kuang, Dongying Gu, Mingliang He, Jinfei Chen and Cuiju Tang. Survival benefit from S-1 as compared to Fluorouracil in Asian patients with advanced gastrointestinal cancer: A meta-analysis. Cancer Sci. 2014 Aug; 105(8): 1008–1014.	2014	2182 Середній вік 54-75,2 роки	III IV	Мета-аналіз 8 рандомізованих контрольованих досліджень (2008-2013) Японія, Китай	Різні режими, в основі S-1	S-1 в основі хіміотерапії значно поліпшив загальну виживаність 0,87; 95% ДІ, 0,77-1,00) і загальна відсоток відповіді склав 95%	Медіана загальної виживаності від 10 до 30,9 місяців, медіана виживаності без прогресування від 2,9 до 11,7 місяців (у різних дослідженнях)
	Masato Nakamura, Yasuhide Yamada, Kei Muro, Keiichi Takahashi, Hideo Baba, Yasutsuna Sasaki, Yoshito Komatsu, Taroh Satoh, Hideyuki Mishima, Masahiko Watanabe, Yuh Sakata, Satoshi Morita, Yasuhiro Shimada & Kenichi Sugihara The SOFT trial: a Phase III study of the dihydropyrimidine dehydrogenase inhibitory fluoropyrimidine S-1 and oxaliplatin (SOX) plus bevacizumab as first-line chemotherapy for metastatic	2015	512 пацієнтів 20-80 років Група SOX / бевацизумаб - 256 пацієнтів Група mFOLFOX6 / бевацизумаб – 256 пацієнтів	IV	Рандомізоване дослідження, III фаза	mFOLFOX6 / бевацизумаб: бевацизумаб -5 мг/кг + оксаліплатин 85мг/м ² + ЛВ 200 мг/м ² + 5ФУ 400 мг/м ² кожних 2 тижні в/в болусно + 5-ФУ 2400 мг/м ² кожні 2 тижні SOX / бевацизумаб: бевацизумаб -7.5 мг/кг + оксаліплатин 130	Режим SOX + бевацизумаб ефективною в якості першої лінії хіміотерапії для лікування метастатичного колотектального раку і може замінити FOLFOX6 плюс бевацизумаб.	Медіана виживаності без прогресування : Група SOX / бевацизумаб – 11,7 місяців Група mFOLFOX6 / бевацизумаб – 11,5 місяців Медіана загальної виживаності Група SOX / бевацизумаб – 29,6 місяців Група mFOLFOX6 / бевацизумаб – 29,7 місяців

№	№ джерела в розд.11 АКН, Назва, автори	Рік дослідж ення	Кількість пацієнтів, вік	Стадія	Опис дослідження	Схема	Безпосередній ефект	Вживаність
	colorectal cancer. J Clin Oncol 32:5s					мг/м ² + S-1 від 80 мг/день до 120 мг/день 14 днів кожні 3 тижні		
	Sotaro Sadahiro Toshiyuki Suzuki Akira Tanaka Kazutake Okada Gota Saito Akemi Kamijo A Phase II Trial of Combined Chemotherapy with Oral S-1 and 24-Hour Infusions of Irinotecan plus Bevacizumab in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. Oncology. 2015;88(6):353-9	2014	79 пацієнтів Вік - 68 (38 – 85) років	IV	II фаза Середній період спостереження склав 20,0 місяців	Іринотекан (125 мг / м ²) - 24-годинна інфузія в дні 1 та 15, S-1 (80мг / м ²) водили перорально в дні 1-14 і бевацизумаб (5,0 мг / кг) вводили в дні 1 та 15. Лікування повторювали кожні 4 тижні.	Загальний відсоток відповіді становив 79,7% (95% ДІ, 69.2-88.0), 86,0% (95% ДІ, 74.2-93.7) для першої лінії і 63,6% (95% ДІ, 40.7-82.8) для лікування другої лінії.	Медіана виживаності без прогресування склала 16,4 місяців (95% ДІ, 13.9-21.0) для першої лінії і 9,4 місяця (95% ДІ 4.9-16.5) для другої лінії лікування. Не була досягнута медіана загального виживання.
	Kazuhiya Yamaguchi, Hiroya Taniguchi, Azusa Komori, Yukiya Narita, Sohei Nitta, Motoo Nomura, Shigenori Kadowaki, Daisuke Takahari, Takashi Ura, Masashi Andoh, Kei Muro, Keita Mori and Yoshinori Igarashi A single-arm phase II trial of combined chemotherapy with S-1, oral leucovorin, and bevacizumab in heavily pre-treated patients with metastatic colorectal cancer. BMC Cancer. 2015; 15: 601.	2015	31 пацієнт Вік 69 років (61-73) Результати надані для 28 пацієнтів (90,3%) пацієнтів, які були проаналізовані	IV	Одноцентрове дослідження II фази Період спостереження 9 міс.	ЛВ 50 мг/день + S-1 від 80 до 120 мг/м ² двічі на добу 1 тиждень, 1 тиждень перерва Бевацизумаб 5мг/кг в 1-й день кожні 2 тижні.	Відповідь на терапію 65%	Медіана виживаності без прогресування та загальна виживаність склали 5,3 [95% ДІ 2.1-9.3] і 9.9 [95% ДІ, 7,4-NA] місяців, відповідно.
	Huaqun Liu, Yigang Wang, Guozhong Li, Wenguang Song, Ruilin Wang Clinical study of tegafur-gimeracil-oteracil	2016	70 пацієнтів 1 група вік 35-72 (59.5) 2 група вік - 37-70 (60.3)	III IV	II фаза Період спостереження 24 міс.	1 група – оксаліплатин 130 мг/м ² в 1 день +S-1 30-40 мг/м ² 2 рази на добу 14 днів.	Частота відповіді в 1 групі і в контрольній групі були 54,3% та 42,9%, відповідно.	1 річна і 2-річна виживаність при лікуванні були 73,6% та 39,1% в 1 групі та 73,8% і 37,8% в

№	№ джерела в розд.11 АКН, Назва, автори	Рік дослідж ення	Кількість пацієнтів, вік	Стадія	Опис дослідження	Схема	Безпосередній ефект	Вживаність
	potassium capsule (s-1) and oxaliplatin combination chemotherapy in advanced colorectal cancer. J Can Res Ther 2015;11:331-5					2 група (контрольна) – капецитабін 1000 мг/м ² двічі на добу, 14 днів.		контрольній групі
	M. Yoshida , K. Muro , A. Tsuji , Y. Hamamoto , T. Yoshino , K. Yoshida , K. Shirao Y. Miyata , D. Takahari , T. Takahashi , A. Ohtsu Combination chemotherapy with bevacizumab and S-1for elderly patients with metastatic colorectal cancer (BASIC trial). Eur J Cancer. 2015 May;51(8):935-41	2015	56 пацієнтів Вік – більше 65	IV	II фаза 8 госпіталів в Японії. Середній час постереження склав 34,6 місяців (діапазон, 1,1-54,0 місяців)	Бевацізумаб 5мг/кг кожні 2 тижні + S-1 від 40 -60 мг/добу 1 раз 29 днів. 14 днів перерва. Повтор 6-тижневого циклу до прогресування хвороби.	Частота відповіді 57% (95% ДІ, 43,2-70,3)	Медіана виживаності без прогресування 9,9 місяців (95% ДІ, 7,9-11,1 міс) Медіана загальної виживаності склала 25,0 місяців (діапазон 19,4-31,6 місяців)
	Hitoshi Kusaba, Taito Esaki, Kitaro Futami, Sinnosuke Tanaka, Hiromitsu Fujishima, Kenji Mitsugi, Kenji Sakai, Hiroshi Ariyama, Risa Tanaka, Naoko Kinugawa, Takashi Ueki, Rhuichi Mibu, Eishi Baba, Shuji Nakano and Koichi Akashi Phase I/II study of a 3-week cycle of irinotecan and S1 in patients with advanced colorectal cancer. Cancer Science. Volume 101, Issue 12:2591–2595	2010	43 пацієнти Вік від 20 до 75 років	III	Мультицентрове відкрите дослідження I-II фаза	S-1 80 мг/м ² /день 14 днів, 7 днів перерва. Іринотекан 80-120 мг/м ² /день	Частота відповіді 55% (95% ДІ, 38,5-70,7) Рекомендована доза в цьому дослідженні визначена - це 80 мг / м ² іринотекану в день в 1 і 8-й день в поєднанні з 80 мг / м ² з S-1 в циклі 3-тижневого графіку.	Медіана виживаності без прогресування - 8 місяців.
	Goto, Y. Yamada, H. Yasui, K. Kato, T. Hamaguchi, K. Muro, Y. Shimada & K. Shirao Phase II study of combination therapy with S-1 and irinotecan in patients with advanced colorectal cancer. Ann	2005	40 пацієнтів Вік від 20 до 75 років	III	II фаза	S-1 від 40-60 мг/м ² /добу 14 днів, 7 днів перерва. Іринотекан 150 мг/м ² /добу в 1 день	Загальний відсоток відповіді становив 62,5% (95% ДІ, 47,5% -77,5%). Токсичність 3 і 4 класу була аступною: нейтропенія, 15%;	Медіана виживаності без прогресування становила 8,0 місяців (95% ДІ, 5,2-11,4 місяців)

№	№ джерела в розд.11 АКН, Назва, автори	Рік дослідж ення	Кількість пацієнтів, вік	Стадія	Опис дослідження	Схема	Безпосередній ефект	Вживаність
	Oncol (June 2006) 17 (6): 968-973						анемія, 7,5%; анорексія, 12,5%; і діарея, 7,5%.	
	Kuniaki Shirao, Atsushi Ohtsu, Hideho Takada, Yasushi Mitachi, Kosei Hirakawa, Noboru Horikoshi, Takeshi Okamura, Koichi Hirata Soh Saitoh, Hiroharu Isomoto, Atsushi Satoh, Phase II Study of Oral S-1 for Treatment of Metastatic Colorectal Carcinoma. Cancer. Volume 100, Issue 11: 2355– 2361	2004	38 пацієнтів Вік від 20 до 75 років	IV	II фаза	S-1 в дозі 40 мг / м ² двічі на день протягом 28 днів. Перерва - 14-днів. Лікування повторювали кожні 6 тижнів, до прогресування захворювання .	Частота відповіді, 39,5%; 95% довірчий інтервал 24,0 -56,6%	Медіана виживаності склала 358 днів (95% довірчий інтервал, 305-490 днів), 1-річна виживаність склала 47,4%.
	W. Koizumi, N. Boku, K. Yamaguchi, Y. Miyata, A. Sawaki, T. Kato, Y. Toh, I. Hyodo, T. Nishina, T. Furuhata, K. Miyashita & Y. Okada Phase II study of S-1 plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2010 Apr;21(4):766-71	2009	56 пацієнтів Вік від 20 до 74 років	IV	II фаза Середня тривалість спостереження 27,2 місяців	S-1 80-120 мг 2 рази на добу 14 днів. Перерва 14 днів. ЛВ - 50 мг/день разом з TS-1	Частота відповіді - 57% (95% ДІ 43-70) Лікування другої лінії, в тому числі з лікувальним або паліативним хірургічним втручанням, було дано 52 (93%) з 56 пацієнтів, серед яких 36% отримали оксалиплатина та 41% отримали іринотекан в основі хіміотерапії.	Медіана виживаності склала 6,7 місяців (95% ДІ 5,4-7,9)
	D. Y. Zang, B. H. Lee, H.-C. Park, H. H. Song, H. J. Kim, J. Y. Jung, J. H. Kim, H. Y. Kim, J. H. Kwon, S. W. Hwang, S. R. Park, C. H. Park, K. O. Kim, M.-	2008	48 пацієнтів середній вік 56 років	IV	II фаза Середня тривалість спостереження становила 21,2	Оксалиплатин 130 мг / м ² в 1й день+ S-1 40-60 мг/м ² 2 рази/добу 14 днів. Перерва 7 днів.	Частота відповіді - 54% [95% ДІ від 40% до 68%	Медіана виживаності без прогресування становила 8,5 місяця (95% ДІ 6,2- 10,9)

№	№ джерела в розд.11 АКН, Назва, автори	Рік дослідж ення	Кількість пацієнтів, вік	Стадія	Опис дослідження	Схема	Безпосередній ефект	Вживаність
	J. Kim & K. M. Jang Phase II study with oxaliplatin and S-1 for patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2009 May;20(5):892-6				місяців (95% ДІ 17.9-23.6)			Медіана загальної виживаності склала 27,2 місяців (95% ДІ 20,3-34,0) 2 річна виживаність - 53%
	Hirofumi Yasui, Takayuki Yoshino, Narikazu Boku, Yusuke Onozawa, Shuichi Hironaka, Akira Fukutomi, Kentaro Yamazaki, Keisei Taku, Takashi Kojima and Nozomu Machida Retrospective Analysis of S-1 Monotherapy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer After Failure to Fluoropyrimidine and Irinotecan or to Fluoropyrimidine, Irinotecan and Oxaliplatin. Jpn. J. Clin. Oncol. (2009) 39 (5): 315- 320.	2009	50 пацієнтів Група А -27 пацієнтів Група В – 23 пацієнти	IV	Ретроспективне дослідження	Група А – невдача після 5-ФУ + іринотекан Група В - невдача після 5-ФУ+ іринотекан+ оксаліплатин . S-1 призначали 2 групам перорально двічі на день (80 мг м2 / добу) протягом 28 днів з подальшою перервою 14 днів	Частота відповіді – Група А – 7% Група В – 0%	Медіана виживаності без прогресування становила 2,8 і 2,7 місяці відповідно. Медіана загальної виживаності склала 10,5 і 4,7 місяця відповідно.
	M. Yoshida, M. Ishiguro, K. Ikejiri, I. Mochizuki, Y. Nakamoto, Y. Kinugasa, A. Takagane, T. Endo, H. Shinozaki, Y. Takii, H. Mochizuki, K. Kotake, S. Kameoka, K. Takahashi, T. Watanabe, M. Watanabe, N. Boku, N. Tomita, E. Nakatani & K. Sugihara on behalf of the ACTS-CC study group S-1 as adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: a randomized phase III study (ACTS-CC trial). Ann Oncol. 2014 Sep;25(9):1743-9	2014	1542 пацієнти віком 20-80 років Результати надані для 1535 пацієнтів (98,4%) пацієнтів, які були проаналізовані Група А -758 пацієнтів Група В – 760 пацієнтів	III	ACTS-CC – рандомізоване дослідження III фаза	Група А - S-1 80- 120 мг / добу в дні 1-28 кожні 42 днів, чотири курси Група В – УФТ 300-600 мг / добу + ЛВ: 75 мг / добу в дні 1-28 кожні 35 днів; п'ять курсів		Безрецидивна виживаність в 3-х років у пацієнтів з стадіями IIIA, IIIB, і IIIC в групі А склали 88,3%, 75,9% і 60,1%, відповідно, в групі В -87,9%, 74,2%, і 46,4%, відповідно. 3х річна виживаність : Група А - 93,6% (95% ДІ 91,5-95,1) Група В - 92,7% (95% ДІ 90,6-94,4)

№	№ джерела в розд.11 АКН, Назва, автори	Рік дослідж ення	Кількість пацієнтів, вік	Стадія	Опис дослідження	Схема	Безпосередній ефект	Вживаність
ТЕГАФУР/УРАЦИЛ								
	Shigeta K, Hasegawa H, Okabayashi K, Tsuruta M, Ishii Y, Endo T, Ochiai H, Kondo T, Kitagawa Y. Randomized phase II trial of TEGAFIRI (tegafur/uracil, oral leucovorin, irinotecan) compared with FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, irinotecan) in patients with unresectable/recurrent colorectal cancer. Int J Cancer. 2016 Apr 7.	2007-2011	71 пацієнт віком 20 -75 років	IV	Рандомізоване багатоцентрове дослідження, II фаза	36 пацієнтів отримували FOLFIRI ± бевацизумаб 35 пацієнтів отримували TEGAFIRI (УТФ / ЛВ+іринотекан) ± бевацизумаб	Частота відповіді в групах FOLFIRI і TEGAFIRI склала 56% і 66%, відповідно.	Ніяких істотних відмінностей між групами у виживаності без прогресування не спостерігалось Медіана для TEGAFIRI 9,9 місяців [95% довірчий ДІ, 6,5-14,7], FOLFIRI 10,6 місяців [95% ДІ, 7,7-16,5]
	Gan To Kagaku Ryoho. 2016 Maruyama T1, Yasuda K, Sako A, Ueda K, Okumura M. [Study of the Postoperative Adjuvant Chemotherapy with UFT/LV or Capecitabine for Stage III Colorectal Cancer]. [Article in Japanese] Jan;43(1):69-72.	2007-2009	68 пацієнтів	III	Порівняльне дослідження, ретроспективний аналіз	Ад'ювантна хіміотерапія після хірургічної резекції: 1 група (39 пацієнтів) отримувала УТФ / ЛВ; 2 група (29 пацієнтів) отримувала кпецитабін.	Найбільш частими побічними ефектами були шлунково-кишкові симптоми в групі УТФ / ЛВ і долонно-підшовний синдром в групі кпецитабіну.	3-річна виживаність без прогресування була 69,2 і 64,7% в групі УТФ / ЛВ та групі кпецитабіну відповідно, 3-річна загальна виживаність була 89,7 і 92,7% в групі УТФ / ЛВ та групі кпецитабіну відповідно.
	Bayoglu IV, Yildiz I, Varol U, Cokmert S, Alacacioglu A, Kucukzeybek Y, Akyol M, Demir L, Dirican A, Tarhan O. Uracil/tegafur as a possible salvage therapy in chemo-refractory colorectal cancer patients: a single institutional retrospective study. Contemp Oncol (Pozn). 2015;19(5):385-90.	2006-2013	50 пацієнтів > 60 років	IV	Ретроспективний аналіз	Після відсутності відповіді на хіміотерапію (бевацизумаб або цетуксимаб) 39 пацієнтів отримали подальше лікування УТФ 250 мг/м ² день 1-5 в комбінації з ЛВ 90 мг/добу, день 1-	Частота об'єктивної відповіді, і швидкість боротьби з хворобою були 4% і 34%, відповідно. Найбільш частою причиною припинення лікування було прогресування захворювання (66%). Ступінь токсичності 3	Медіана виживаності без прогресування склала 4,1 місяця (95% ДІ, 3,6-4,6 місяців), медіана загальної виживаності склала 6,6 міс (95% ДІ, 4,5-8,6 місяців)

№	№ джерела в розд.11 АКН, Назва, автори	Рік дослідження	Кількість пацієнтів, вік	Стадія	Опис дослідження	Схема	Безпосередній ефект	Вживаність
						5, з наступними 2 днями відпочинку. Середня тривалість лікування склала 4,2 місяців (діапазон 2-24 місяців).	/ 4 спостерігалася в 20% пацієнтів, в той час як 60% з них потребувало зниження дози.	
	Kroep JR, van Werkhoven E, Polee M, van Groeningen CJ, Beeker A, Erdkamp F, Weijl N, van Bochove A, Erjavec Z, Kapiteijn E, Stiggelbout AM, Nortier HW, Gelderblom H1. Randomised study of tegafur-uracil plus leucovorin versus capecitabine as first-line therapy in elderly patients with advanced colorectal cancer--TLC study. J Geriatr Oncol. 2015 Jul;6(4):307-15.	2008-2012	67 пацієнтів середній вік 77 років	III	Проспективне рандомізоване дослідження	I група: УТФ 150 мг/м ² перорально + лейковорін 30 мг, два рази на день, дні 1-28, 5 тижнів II група: капецитабін 1250 мг / м ² дні 1-14, 3 тижні	Загальний рівень відповіді був 24% і 21% відповідно.	Медіана виживаності без прогресування та загальної виживаності були однакові для обох методів лікування, будучи 21 тижнів (p = 0,17) і 12 місяців (p = 0,83), відповідно
	Shimada Y, Hamaguchi T, Mizusawa J, Saito N, Kanemitsu Y, Takiguchi N, Ohue M, Kato T, Takii Y, Sato T, Tomita N, Yamaguchi S, Akaike M, Mishima H, Kubo Y, Nakamura K, Fukuda H, Moriya 2. Randomised phase III trial of adjuvant chemotherapy with oral uracil and tegafur plus leucovorin versus intravenous fluorouracil and levofolinate in patients with stage III colorectal cancer who have undergone Japanese D2/D3 lymph node dissection: final results of JCOG0205.	2003-2006	1092 пацієнтів	III	Рандомізоване дослідження, III фаза	I група (n=550): 5-ФУ 500 мг/м ² + 250 мг/м ² дні 1, 8, 15, 22, 29, 36 кожні 8 тижнів. II група (n=551): УТФ 300 мг/м ² день 1 + ЛВ 75 мг/добу, дні 1-28 кожні 5 тижнів.	Серед проявів токсичності 3/4 ступеня була нейтропенія 8,4% у групі 5-ФУ / ЛВ і 8,7% підвищення амінотрансферази аланін в групі УТФ / ЛВ, відповідно. Випадки діареї (9,6% проти 8,5%) і анорексії (4,0% проти 3,7%) були схожі між двома групами.	Медіана виживаності без прогресування 1,02 (91.3% ДІ, 0,84-1,23)

№	№ джерела в розд.11 АКН, Назва, автори	Рік дослідж ення	Кількість пацієнтів, вік	Стадія	Опис дослідження	Схема	Безпосередній ефект	Вживаність
	Eur J Cancer. 2014 Sep;50(13):2231-40.							
	Douillard JY1, Hoff PM, Skillings JR, Eisenberg P, Davidson N, Harper P, Vincent MD, Lembersky BC, Thompson S, Maniero A, Benner SE. Multicenter phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2002 Sep 1;20(17):3605-16.	1996- 1997	860 пацієнтів	IV	Мультицентрове дослідження	I група: УТФ (300 мг / м ²) / г) + ЛВ (75 или 90 мг / добу), впродовж 28 днів, кожні 35 днів. II група: 5-ФУ (425 мг / м ²) / г) і ЛВ (20 мг / м ² / г), внутрішньовенно впродовж 5 днів кожні 35 днів.	Загальний рівень відповіді не відрізнявся між групами (УТФ / ЛВ, 11,7%; 5-ФУ / ЛВ, 14,5%; P = 0,232). Середній час до прогресування: УТФ / ЛВ, 3,5 місяця 5-ФУ / ЛВ, 3,8 місяців (p = 0,011)	Медіана виживаності склала 12,4 місяця (95% ДІ 11,2 до 13,6 місяців) в I групі і 13,4 місяця (95% ДІ 11,6 до 15,4 місяців) в II групі (P = 0,630).
	Shigeta K, Hasegawa H, Okabayashi K, Tsuruta M, Ishii Y, Endo T, Ochiai H, Kondo T, Kitagawa Y. Randomized phase II trial of TEGAFIRI (tegafur/uracil, oral leucovorin, irinotecan) compared with FOLFIRI (folinic acid, 5- fluorouracil, irinotecan) in patients with unresectable/recurrent colorectal cancer. Int J Cancer. 2016 Apr 7.	2007- 2011	71 пацієнт віком 20 -75 років	IV	Рандомізоване багатоцентрове дослідження, II фаза	36 пацієнтів отримували FOLFIRI ± бевацизумаб 35 пацієнтів отримували TEGAFIRI (УТФ/ЛВ+irinoteca n) ± бевацизумаб	Частота відповіді в групах FOLFIRI і TEGAFIRI склала 56% і 66%, відповідно.	Ніяких істотних відмінностей між групами в виживаності без прогресування не спостерігалось. Медіана для TEGAFIRI 9,9 місяців [95%ДІ, 6,5- 14,7], FOLFIRI 10,6 місяців [95% ДІ, 7,7-16,5]

ДІ – довірчий інтервал

ТФ – тегафур

УТФ – урацил-тегафур

ЛВ – лейковорин

5-ФУ – 5-флуороурацил

S-1 – тегафур-гімерацил-отерацил

