

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Отдел онкохирургии НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ
Кафедра онкологии
Кафедра онкологии ФПО

РАК ОБОДОЧНОЙ КИШКИ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Методическое пособие



Санкт-Петербург
2018

УДК
ББК
Р??

Авторы:

д-р мед. наук *А. А. Захаренко*,
В. А. Рыбальченко,
канд. мед. наук *М. А. Беляев*,
А. А. Трушин,
О. А. Тен,
Т. В. Купенская,
К. Н. Вовин

Пособие утверждено на заседании ЦМК по хирургическим дисциплинам.
Протокол № 1 от 14.02.2018 г.

Р?? **Рак ободочной кишки: диагностика и лечение:** метод. пособие / А. А. Захаренко,
В. А. Рыбальченко, М. А. Беляев [и др.]. – СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, 2018. – 24 с.

ISBN

Приведены классификация, стадирование и основные принципы диагностики и лечения рака ободочной кишки. Изложенная информация соответствует последней международной классификации злокачественных опухолей TNM-8, алгоритмам лечения NCCN и рекомендациям по лекарственному лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии (RUSSCO).

Издание предназначено для обучающихся в ординатуре и аспирантуре врачей-специалистов.

ISBN

РИЦ ПСПбГМУ, 2018

СОДЕРЖАНИЕ

Эпидемиология.....	5
Этиология	5
Клиническая картина.....	6
Дифференциальная диагностика	9
Скрининг.....	9
Скрининг в общей популяции.....	9
Скрининг в группе риска.....	9
Первичное обследование.....	10
Обязательные исследования.....	10
Дополнительные исследования.....	10
Другие исследования	11
Исследования перед оперативным вмешательством	11
Патоморфологическое исследование.....	12
Классификация	12
Классификация МКБ-0	12
Классификация макроскопических типов опухоли	12
Международная гистологическая классификация ВОЗ (2010).....	13
Стадирование.....	13
Международная классификация по системе TNM.....	13
Группировка по стадиям рака ободочной кишки	15
Стадирование раннего рака ободочной кишки по Kikuchi.....	16
Стадирование малигнизированных полипов ободочной кишки по Haggitt.....	16
Общие принципы лечения.....	16
Хирургическое лечение	18
Химиотерапия.....	20
Адьювантная химиотерапия.....	20
Паллиативная химиотерапия.....	22
Динамическое наблюдение	22
Рекомендуемая литература.....	23

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИМТ – индекс массы тела.
КТ – компьютерная томография.
МРТ – магнитно-резонансная томография.
НЯК – неспецифический язвенный колит.
ПЭТ – позитронно-эмиссионная компьютерная томография.
РРС – ректороманоскопия.
УЗИ – ультразвуковое исследование.
ФКС – фиброколоноскопия.
ХТ – химиотерапия.
ЭГДС – эзофагодуоденоскопия.
ЭКГ – электрокардиография.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Рак ободочной кишки занимает 3-е место по частоте встречаемости среди злокачественных новообразований после рака легкого и рака желудка, составляет 4–6 % в общей структуре онкологической патологии. В России показатель заболеваемости достигает 20 случаев на 100 тысяч населения, смертности — 13 на 100 тысяч населения. Установлено, что возраст пациентов с впервые выявленным раком ободочной кишки преимущественно старше 50 лет, а женщины болеют в 1,5 раза чаще мужчин (А. Д. Каприн и др., 2014). В 19 % случаев диагноз устанавливается уже при наличии IV стадии заболевания. Однако за последнее десятилетие отмечается тенденция к повышению 5-летней выживаемости до 50 %.

ЭТИОЛОГИЯ

Факторы, влияющие на развитие рака ободочной кишки, подразделяются на алиментарные, неалиментарные, наследственные.

1. Алиментарные:

– употребление красного мяса (свежего или замороженного) более 100–120 г/день повышает риск развития рака ободочной кишки на 30 %, обработанного мяса (паштетов, консервов, колбас) более 25–50 г/день – на 50 % (G. Parkin, 2010);

– употребление пищевых волокон (хлопьев, цельных зерен) более 90 г/день снижает риск развития рака ободочной кишки на 20 % (G. Parkin, S. Boyd, 2011);

– употребление свежих фруктов и овощей около 100–200 г/день снижает риск развития рака ободочной кишки на 10 % (D. Aune et al., 2011);

– молочная продукция до 400 г/день снижает риск развития рака на 16 % (D. Aune et al., 2011);

– повышенное потребление сахара повышает риск до 26 % (P. J. Mulholland et al., 2009);

– витамин B6 уменьшает риск развития рака вдвое (B. Larsson et al., 2010);

– кальций и витамин D уменьшают риск развития рака ободочной кишки на 14 % при их одновременном употреблении (K. S. Cho et al., 2004).

2. Неалиментарные:

– увеличение ИМТ на каждые 5 кг/м² повышает риск развития рака ободочной кишки до 24–30 % у мужчин и до 9–12 % у женщин (W. Harriss et al., 2009), а наличие метаболического синдрома – до 41 % (F. Esposito et al., 2013);

– повышение физической активности снижает риск развития рака до 28 % у мужчин, до 32 % у женщин (R. Huxley et al., 2009);

– употребление алкоголя увеличивает риск развития рака ободочной кишки до 11 %, табака – до 8 % (G. Parkin, 2010);

– применение оральных контрацептивов снижает риск развития рака на 19 % (C. Bosetti, 2009);

– наличие хронических инфекций повышает риск развития рака в 10 раз (L. Vaandrup, 2014);

– профессиональные вредности, ионизирующее излучение значительно увеличивают риск развития рака.

3. Генетически детерминированные:

– наличие НЯК или болезни Крона увеличивает вероятность возникновения рака ободочной кишки до 70 %, риск пропорционален продолжительности болезни (M. W. Lutgens, 2013);

– при наличии рака в анамнезе вероятность возникновения рака ободочной кишки возрастает в 28 раз (J. Jegu, 2014);

– риск развития рака ободочной кишки у больных с семейным аденоматозным полипозом достигает 100 % в течение 40 лет, у больных с наследственным неполипозным колоректальным раком – около 91 % до 70 лет (P. Galiatsatos, 2006; P. Federico, 2011).

Особое значение в предупреждении развития рака имеет своевременное выявление и удаление полипов ободочной кишки. Вероятность малигнизации возрастает с увеличением их размеров: при размере менее 1 см – 1,1 %, 1–2 см – 7,7 %, более 2 см – 42 %, в среднем – 8,7 %. Причины перерождения полипов, предположительно, связаны с генетической мутацией в клетках.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Опухоли ободочной кишки характеризуется медленным ростом, поэтому до появления первых симптомов может пройти достаточно большой период времени. Локализация, тип и степень распространения опухоли играют основную роль в клиническом проявлении заболевания. Ранний рак может протекать бессимптомно.

Основные синдромы, присущие раку ободочной кишки

1. Синдром «малых признаков» – группа неспецифических симптомов, к которым относятся общая слабость, снижение работоспособности, повышенная раздражительность, неприятный запах изо рта, уменьшение аппетита, потеря в весе.

2. Синдром функциональных признаков при отсутствии кишечных расстройств – боли в животе, тошнота, метеоризм, вздутие, чувство тяжести. Боли чаще имеют схваткообразный характер в связи с нарушением пассажа каловых масс во время перистальтических волн через суженный опухолью участок толстой кишки. Явления диспепсии связаны с функциональными нарушениями измененного участка кишки и рефлекторным расстройством функции соседних органов – печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, желудка.

3. Синдром кишечных расстройств – запоры, поносы и их чередование. Запоры связаны с уменьшением просвета кишки и нарушением прохождения каловых масс через зону опухолевого стеноза. Застой кишечного содержимого активирует процессы брожения и гниения, что приводит к метеоризму, вздутию и боли в животе. Чаще всего за запором следует обильный зловонный жидкий стул.

4. Синдром патологических выделений – появление в стуле примеси крови, слизи и гноя. Выделение темной крови в виде сгустков наиболее характерно для локализации опухоли в левой половине ободочной кишки и является ранним признаком. При правосторонней локализации кровотечения чаще всего остаются незамеченными, а выявляются в виде анемий. Наличие слизи в стуле характерно для слизееобразующих опухолей и также является ранним признаком. Гнойные выделения связаны с некрозом и распадом опухоли, свидетельствуют о достаточно запущенном опухолевом процессе.

5. Синдром нарушения кишечной проходимости – комплекс симптомов, связанный со значительной обтурацией опухолью просвета толстой кишки. Данный синдром наиболее часто становится первым поводом обращения пациента в стационар.

Выделяют 6 основных клинических форм рака ободочной кишки (А. М. Ганичкин, 1970):

1) токсико-анемическая форма – ухудшение общего состояния больного на фоне прогрессирования гипохромной анемии и лихорадки. Наиболее часто встречается при опухолях правой половины ободочной кишки;

2) энтероколитическая форма – превалирование кишечных расстройств;

3) диспепсическая форма – преобладание функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта;

4) обтурационная форма – развитие субкомпенсированной или полной обтурационной толстокишечной непроходимости. Более характерна для опухолей левой половины ободочной кишки;

5) псевдовоспалительная форма – наличие воспалительного процесса в брюшной полости по типу параколита (лейкоцитоз в клиническом анализе

крови, болевой синдром, лихорадка, положительные симптомы раздражения брюшины);

6) опухолевая (атипичная) форма – случайное пальпаторное выявление опухоли при отсутствии жалоб у пациента.

Целесообразно выделить осложненные формы рака ободочной кишки, которые оказывают непосредственное влияние на выживаемость, течение болезни и онкологический прогноз. К осложнениям относят кишечную непроходимость, перифокальное воспаление, перфорацию кишки в зоне опухоли, кишечное кровотечение.

Частота возникновения обтурационной кишечной непроходимости у больных раком ободочной кишки варьирует от 10 до 60 %. Пассаж кишечного содержимого может сохраняться при сужении кишечного просвета до 0,8 см. Клиническая картина зависит от степени выраженности опухолевого стеноза. Декомпенсированная кишечная непроходимость проявляется резким вздутием живота с полным отсутствием стула и газов, рвотой, схваткообразными болями над всей поверхностью живота, выраженным расстройством метаболизма и водно-электролитными нарушениями – в таком случае показано экстренное оперативное вмешательство, объем которого зависит от локализации новообразования и тяжести общего состояния больного. Симптомы компенсированной кишечной непроходимости могут быть временно купированы консервативными методами, а пациент подготовлен к плановому оперативному лечению.

Частота возникновения внутриопухолевых и перифокальных воспалительных процессов колеблется от 12 до 35 %. Наличие в каловых массах большого количества вирулентных бактерий приводит к инфицированию опухолевой ткани с развитием острого гнойного воспаления, формированием абсцессов, некроза и свищевых ходов.

Перфорация является наиболее опасным осложнением опухоли ободочной кишки. Длительная задержка каловых масс и формирование каловых камней на фоне субкомпенсированной кишечной проходимости в совокупности с микроциркуляторными нарушениями и ишемией стенки кишки ведут к возникновению пролежней с последующим прободением. При перфорации в свободную брюшную полость развивается разлитой каловый перитонит, требующий экстренного оперативного вмешательства. При перфорации в забрюшинное пространство формируется острый гнойный очаг, часто нуждающийся в санации и дренировании. В некоторых случаях возможно закрытие точечного перфоративного отверстия прядью сальника или брюшиной рядом расположенного органа с формированием воспалительного инфильтрата.

Кровотечение из опухоли толстой кишки редко бывает профузными. По особенностям содержания крови в испражнениях можно предположить об

уровне поражения кишечника. Равномерное смешивание с калом характерно для поражения правой половины ободочной кишки. Чем менее измененная кровь, тем ниже источник кровотечения.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

В связи с тесным взаимоотношением толстой кишки и органов брюшной полости, забрюшинного пространства, передней брюшной стенки, а также разнообразием клинических проявлений заболевания, необходимо дифференцировать рак ободочной кишки с большим количеством патологий как самой кишки, так и соседних органов и тканей.

Основные группы заболеваний, требующие дифференциальной диагностики:

- неспецифические воспалительные заболевания толстой кишки (энтероколит, НЯК, болезнь Крона, аппендикулярный инфильтрат);
- специфические воспалительные процессы (актиномикоз, туберкулез);
- доброкачественные и злокачественные неэпителиальные опухоли толстой кишки;
- полипозы толстой кишки;
- дивертикулярная болезнь ободочной кишки;
- внекишечные заболевания органов брюшной полости и малого таза;
- внеорганные забрюшинные опухоли;
- опухоли и кисты почек, нефроптоз;
- опухоли и кисты матки и яичников.

СКРИНИНГ

Скрининг в общей популяции

Для лиц старше 50 лет без отягощенного семейного анамнеза:

- каждый год – анализ кала на скрытую кровь;
- каждые 5 лет – РРС;
- каждые 10 лет – тотальная ФКС.

При отказе от эндоскопических методов исследования рекомендовано выполнение ирригоскопии или виртуальной колонографии каждые 5 лет.

Скрининг в группе риска

При наличии в анамнезе полипов толстой кишки:

- тубулярные аденомы 1–2 и/или размером менее 1 см – тотальная ФКС каждые 5 лет;

– тубулярные аденомы 3–10 и/или размером более 1 см, дисплазия высокой степени, villous полип – тотальная ФКС каждые 3 года;

– неполная полипэктомия, более 10 полипов – ФКС по индивидуальной программе.

При наличии рака толстой кишки у ближайших родственников моложе 60 лет – начало скрининга в 40 лет или не менее чем за 10 лет до возраста, в котором установлен диагноз у родственника.

При воспалительных заболеваниях кишки (НЯК, болезнь Крона) – тотальная ФКС в любом возрасте после манифестации заболевания каждые 1–2 года + множественные биопсии слизистой, взятие не менее 30 фрагментов ткани для гистологического исследования.

ПЕРВИЧНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Обязательные исследования

1. Сбор жалоб и анамнеза.
2. Физикальный осмотр, пальцевое ректальное исследование, установление нутритивного статуса.
3. Лабораторная диагностика (онкомаркеры РЭА и СА-19-9, клинический и биохимический анализы крови, коагулограмма, общий анализ мочи).
4. Тотальная колоноскопия, биопсия – непосредственная визуализация новообразования с определением его локализации, размеров, макроскопического типа и угрозы осложнений, получение биоматериала для патоморфологического исследования.
5. КТ брюшной полости с внутривенным контрастированием – стандарт диагностики для уточнения степени местного распространения, оценки поражения регионарных лимфатических узлов, исключения вторичных изменений внутренних органов (возможно выполнение УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства при небольшом местном распространении процесса).
6. КТ грудной клетки – стандарт уточняющей диагностики для исключения метастазов в лимфатических узлах средостения и легких (может быть заменена на рентгенографию грудной клетки в двух проекциях).

Дополнительные исследования

1. Ирригоскопия или виртуальная колонография – при отсутствии возможности выполнения тотальной колоноскопии по техническим причинам или ввиду стенозирующего характера опухоли.

2. ПЭТ – при подозрении на метастазы, подтверждение наличия которых значительно меняет лечебную тактику.

3. Остеосцинтиграфия – при подозрении на метастазы в костях скелета.

4. Эндоскопическое ультразвуковое сканирование – при ранних опухолях для оценки глубины инвазии в стенку кишки и планировании местного удаления опухоли.

5. МРТ с внутривенным контрастированием брюшной полости – при недостаточной информативности компьютерной томографии, при наличии очаговых изменений печени в ходе планирования резекции.

6. МРТ или КТ с внутривенным контрастированием головного мозга – при подозрении на наличие метастазов в головном мозге.

7. УЗИ малого таза у женщин – при подозрении на вторичные изменения яичников.

8. Эзофагогастродуоденоскопия – для исключения патологических образований желудка.

9. Диагностическая лапароскопия – при наличии признаков карциноматоза брюшины.

Другие исследования

1. Анализ биоптата на мутации KRAS, NRAS и BRAF – при наличии отдаленных метастазов и планировании лечения.

2. Генетическое тестирование – при подозрении на синдром Линча (мутации в генах MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), на семейный аденоматоз (мутация гена APC), на аттенуированную форму семейного аденоматоза и МУН-ассоциированный полипоз (мутации генов APC и МУН). При ярком семейном анамнезе злокачественных новообразований рекомендуется консультация генетика для исключения более редких наследственных синдромов – Блума, Ли-Фраумени, Коудена, Пейтца–Егерса, ювенильного полипоза, олигодонтии и др.

Исследования перед оперативным вмешательством

1. Определение группы крови и резус-фактора.

2. Серореакции на сифилис, гепатиты В и С, ВИЧ.

3. Эхокардиография, стресс-эхокардиография.

4. ЭКГ и суточное холтеровское мониторирование ЭКГ.

5. Спирометрия с функциональными пробами.

6. УЗИ брахиоцефальных сосудов, верхних и нижних конечностей.

7. Консультации специалистов (терапевт, эндокринолог и др.).

Обследование проводится по показаниям для оценки соматического статуса пациента.

Патоморфологическое исследование

Протокол заключения гистологического исследования операционного материала должен отражать такие параметры, как:

– расстояние от опухоли до проксимального и дистального краев резекции;

– размеры и тип опухоли;

– гистологическое строение новообразования;

– степень дифференцировки опухоли (G);

– глубина инвазии в стенку кишки (pT);

– общее количество исследованных (не менее 12) и пораженных лимфатических узлов (pN), поражение апикального лимфатического узла;

– состояние проксимального и дистального краев резекции;

– лимфоваскулярная, периневральная инвазия;

– степень регрессии опухоли на фоне комбинированного лечения;

– инвазия опухоли в ножку при исследовании малигнизированного полипа.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификация МКБ-0

C18 – злокачественное новообразование ободочной кишки:

C18.0 – слепой кишки;

C18.1 – червеобразного отростка;

C18.2 – восходящей ободочной кишки;

C18.3 – печеночного изгиба;

C18.4 – поперечной ободочной кишки;

C18.5 – селезеночного изгиба;

C18.6 – нисходящей ободочной кишки;

C18.7 – сигмовидной кишки;

C18.8 – выходящее за пределы одной или более вышеуказанных локализаций;

C18.9 – ободочной кишки неуточненной части.

Классификация макроскопических типов опухоли

Тип 0 – поверхностный (применим к раннему раку – в пределах слизистого и подслизистого слоев стенки):

Ip – имеющий ножку;

Isp – на узком основании;

Is – сидячий;

- Па – поверхностно-приподнятый (менее 10 мм);
- Пб – плоский;
- Пс – углубленный.
- Тип 1 – полиповидный.
- Тип 2 – язвенный с четкими границами опухоли.
- Тип 3 – язвенный без четких границ опухоли.
- Тип 4 – диффузно-инфильтративный тип.
- Тип 5 – неклассифицируемый тип.

Международная гистологическая классификация ВОЗ (2010) – «Рак»

Согласно Международной гистологической классификации ВОЗ (2010), выделяют аденокарциному; слизистую аденокарциному; перстневидноклеточный рак; мелкоклеточный рак; плоскоклеточный рак; аденоплоскоклеточной рак; медуллярный рак; недифференцированный рак.

По гистологической степени злокачественности (Grade): высокодифференцированная; умеренно-дифференцированная; низкодифференцированная; недифференцированная.

СТАДИРОВАНИЕ

Классификация злокачественных опухолей TNM

Для определения стадии развития опухоли общепринятыми являются классификации TNM, из которых 8-е издание 2017 г. – наиболее современное.

T – первичная опухоль (*Primary Tumor*).

Tx – первичная опухоль не может быть оценена.

T0 – нет доказательств первичной опухоли.

Tis – интраэпителиальная опухоль или с инвазией слизистой оболочки¹.

T1 – прорастание опухоли до подслизистого слоя.

T2 – прорастание опухоли в мышечный слой.

T3 – прорастание в субсерозный слой или в неприкрытые брюшиной ткани.

T4 – инвазия опухоли в другие органы или структуры и/или в висцеральную брюшину:

¹ Tis включает опухоли, находящиеся в пределах базальной мембраны (внутриэпителиальные) или собственной пластинки слизистой оболочки (внутрислизистые) без распространения на подслизистый слой.

T4a¹ – прорастание в висцеральную брюшину;

T4b² – прорастание в соседние структуры и органы.

N – регионарные лимфатические узлы (*Regional Lymph Nodes*).

Nx – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены.

N0 – нет метастатически пораженных лимфатических узлов.

N1 – метастазы в 1–3 региональных лимфатических узлах:

N1a – метастаз в 1 лимфатическом узле;

N1b – метастазы в 2–3 лимфатических узлах;

N1c – опухолевые клетки в параколической клетчатке (сателлиты) без поражения лимфатических узлов.

N2 – метастазы в 4 и более региональных лимфатических узлах:

N2a – метастазы в 4–6 лимфатических узлах;

N2b – метастазы в 7 или более лимфатических узлах.

Регионарными лимфатическими узлами являются параколические, мезоколические и апикальные – расположенные вдоль питающих сосудов.

Заключение о состоянии регионарных лимфатических узлов необходимо основывать на исследовании 12 и более узлов. Если исследовано меньшее количество лимфоузлов и метастазов в них не обнаружено, то случай может быть классифицирован как pN0.

Опухолевые депозиты (сателлиты) представляют собой макроскопические или микроскопические скопления опухолевых клеток в зоне лимфодренажа периколической жировой ткани первичной карциномы без гистологических признаков лимфатического узла или сосудистых и нервных структур. Если микроскопически выявлены структуры стенки сосуда, лимфатического узла или нерва, состояние расценивается как венозная инвазия (V1/2), полностью замещенный лимфоузел (N1/2) и периневральная инвазия (Pn1). Наличие опухолевых отложений не изменяет основную категорию опухоли T, а регистрируется как pN1c, если все региональные лимфатические узлы отрицательны при патологическом исследовании.

M – отдаленные метастазы (*Distant Metastasis*).

M0 – нет отдаленных метастатических изменений.

M1 – есть отдаленные метастазы:

M1a – в пределах одного органа (за исключением перитонеальных);

¹ T4a включает опухоли с распространением на поверхность висцеральной брюшины.

² T4b включает опухоли, прорастающие в соседние органы и другие сегменты ободочной кишки через серозную оболочку или распространяющиеся за пределы собственного мышечного слоя в отделах, не покрытых брюшиной. Опухоль, плотно прилегающая к другим органам или структурам, макроскопически классифицируется как T4b. Однако если микроскопически инвазии не определяется, то классификация должна быть pT1-3 (в зависимости от анатомической глубины проникновения).

M1b – более чем в одном органе;
M1c – по брюшине.

Группировка по стадиям рака ободочной кишки

Стадирование заболевания необходимо основывать на данных предоперационного обследования, результатах ревизии во время операции и морфологическом изучении удаленной кишки с опухолью. В табл. 1 приведено стадирование рака ободочной кишки в соответствии с Международной классификацией TNM-8.

Таблица 1

Стадирование рака ободочной кишки в соответствии с Международной классификацией TNM-8

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

Стадирование раннего рака ободочной кишки по Kikuchi

Стадирование до операции необходимо основывать на данных МРТ и эндоскопического ультразвукового сканирования. Окончательное стадирование – по результатам патоморфологического исследования операционного материала.

T1sm1 – инвазия в подслизистый слой до $1/3$.

T1sm2 – инвазия в подслизистый слой до $2/3$.

T1sm3 – полная инвазия подслизистого слоя.

Стадирование малигнизированных полипов ободочной кишки по Haggitt

Стадирование производится исключительно по результатам патоморфологического исследования.

Уровень 0 – отсутствие карциномы.

Уровень 1 – инвазия в головку полипа.

Уровень 2 – инвазия в шейку полипа.

Уровень 3 – инвазия в ножку полипа.

Уровень 4 – инвазия в основание полипа.

Уровни 1–3 соответствуют T1sm1, уровень 4 – T1sm1-3.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

При раннем раке ободочной кишки (Tis-T1sm1N0M) рекомендовано рассмотрение вопроса об органосохраняющих оперативных вмешательствах, эндоскопическом удалении опухоли. Для наибольшей эффективности в планировании лечения необходимо учитывать неблагоприятные прогностические факторы ($G \geq 3$, положительные края резекции, лимфатическая/сосудистая/периневральная инвазия, 4-й уровень инвазии по Haggitt). Эндоскопическая резекция слизистой ободочной кишки допустима только для инвазивных опухолей (1–3 уровни по Haggitt) с условием отсутствия негативных факторов прогноза. Адьювантная химиотерапия не показана.

При локализованном и местно-распространенном резектабельном раке ободочной кишки (T2-4N0-2M0) рекомендовано первым этапом проведение хирургического лечения с определением объема операции в зависимости от локализации и степени местного распространения опухоли (при отсутствии абсолютных противопоказаний).

При локализованном и местно-распространенном резектабельном раке ободочной кишки (T2-4N0-2M0) рекомендовано проведение адьювантной

химиотерапии при поражении регионарных лимфатических узлов, инвазии серозной оболочки и наличии факторов риска.

При нерезектабельном раке ободочной кишки (T4N0-2M0) с отсутствием возможности оперативного лечения в объеме R0-1 хирургическое вмешательство допустимо только при высоком риске развития осложнений и ограничено минимальным объемом (формирование обходного анастомоза, выведение колостомы или илеостомы). Показано проведение паллиативной химиотерапии.

При генерализованном раке ободочной кишки с наличием резектабельных (потенциально резектабельных) метастазов в печени или легких рекомендовано первым этапом выполнение резекции в объеме R0. При переходе процесса из нерезектабельного в резектабельный на фоне проведения химиотерапии следует неотлагательно выполнять R0-оперативное вмешательство. При симптомной первичной опухоли рекомендуется ее удаление с выполнением лимфодиссекции на первом этапе лечения. Возможно проведение радиочастотной облитации или стереотаксической лучевой терапии в дополнение к резекции печени для достижения R0-вмешательства или самостоятельным вариантом лечения.

При резектабельных метастатических очагах рекомендуется их удаление, по возможности – одномоментное.

При наличии резектабельных метастазов после выполнения резекции R0 или R1 рекомендовано проведение адъювантной химиотерапии по схемам FOLFOX/XELOX/фторпиримидины в монорежиме в течение 6 месяцев. Возможно проведение периоперационной системной химиотерапии по схемам FOLFOX/XELOX: после 4–6 циклов проводится удаление первичной опухоли и метастазов с дальнейшим возобновлением химиотерапии до общей продолжительности 6 месяцев.

При потенциально резектабельных метастазах рекомендовано проведение наиболее эффективной химиотерапии по схемам FOLFOX/XELOX/FOLFIRI или комбинации FOLFOXIRI для перевода нерезектабельных очагов в резектабельные: после 4–6 циклов проводится оценка резектабельности и удаление первичной опухоли с метастазами, а затем дальнейшее проведение химиотерапии по схемам FOLFOX или XELOX до общей продолжительности 6 месяцев.

При потенциально резектабельных метастазах и отсутствии мутаций в генах RAS и BRAF рекомендовано добавление к химиотерапии по схемам FOLFOX/FOLFIRI таргетных препаратов (анти-EGFR МКА – Цетуксимаб или Панитумумаб). После выполнения резекции R0 показано продолжение химиотерапии с отменой таргетов и Иринотекана до общей продолжительности 6 месяцев.

При потенциально резектабельных метастазах и наличии мутаций в генах RAS и BRAF рекомендовано добавить Бевацизумаб к химиотерапии по схемам FOLFOX/FOLFIRI. После выполнения резекции R0 показано продолжение химиотерапии с отменой Бевацизумаба и Иринотекана до общей продолжительности 6 месяцев.

При генерализованном раке ободочной кишки с наличием нерезектабельных метастазов рекомендовано проведение химиотерапии по схемам FOLFOX/XELOX/FOLFIRI/XELIRI/FOLFOXIRI с возможным добавлением таргетной терапии. Каждые 1,5–2 месяца – оценка резектабельности. При недостаточном ответе на лечение для перевода процесса в резектабельный – паллиативное лекарственное лечение.

При наличии метакронных резектабельных или потенциально резектабельных метастатических очагов рекомендовано оперативное лечение с дальнейшим проведением адъювантной химиотерапии по схемам FOLFOX/XELOX в течение 6 месяцев или периоперационная химиотерапия по схемам FOLFOX/XELOX по 3 месяца до и после операции.

При наличии у пациента резектабельной опухоли и тяжелой сопутствующей патологии рекомендовано проведение паллиативной лекарственной терапии или симптоматической терапии. Оперативное вмешательство – по жизненным показаниям.

При местном рецидиве заболевания рекомендуется повторное хирургическое вмешательство, в случае отсутствия возможности операции – системная химиотерапия.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время при хирургических вмешательствах по поводу рака ободочной кишки рекомендовано выполнение тотальной мезоколонэктомии с лимфодиссекцией в объеме D3, при этом объем операции при плановом и экстренном лечении различаться не должен.

При локализации опухоли в правых отделах ободочной кишки накладывается первичный анастомоз. Во время экстренных вмешательств на левых отделах выполняются операции Микулича или типа Гартмана, однако допустимо и наложение анастомоза с выведением проксимальной превентивной кишечной стомы. Выбор доступа при выполнении операции (традиционный или лапароскопический) зависит от навыков и предпочтений хирурга, так как на онкологический результат не влияет.

Типовые операции при опухолях ободочной кишки

1. Правосторонняя гемиколэктомия:

локализация опухоли – слепая кишка, восходящая ободочная кишка; пересекаемые сосуды – подвздошно-ободочные, правые ободочные, правые ветви средних ободочных;

объем лимфодиссекции (по группам):

D2 – 201, 211, 221 частично, 202, 212, 222-rt;

D3 – D2+203, 213;

граница резекции проксимальная – подвздошная кишка в 15 см от илеоцекального угла;

граница резекции дистальная – поперечная ободочная кишка в проксимальной или средней трети;

анастомоз – илеотрансверзоанастомоз.

2. Расширенная правосторонняя гемиколэктомия:

локализация опухоли – слепая и восходящая ободочная кишка при наличии лимфаденопатии в бассейне средней ободочной артерии; печеночный изгиб ободочной кишки; поперечная ободочная кишка проксимальнее проекции средних ободочных сосудов;

пересекаемые сосуды – подвздошно-ободочные, правые ободочные, средние ободочные;

объем лимфодиссекции (по группам):

D2 – 201, 211, 221, 202, 212, 222;

D3 – D2+203, 213, 223;

граница резекции проксимальная – подвздошная кишка в 15 см от илеоцекального угла;

граница резекции дистальная – дистальная треть поперечной ободочной кишки;

анастомоз – илеотрансверзоанастомоз.

3. Левосторонняя гемиколэктомия:

локализация опухоли – нисходящая ободочная кишка. проксимальная и средняя треть сигмы;

пересекаемые сосуды – нижние брыжеечные;

объем лимфодиссекции (по группам):

D2 – 231, 241, 232, 242, 252;

D3 – D2+253;

граница резекции проксимальная – поперечная ободочная кишка;

граница резекции дистальная – ректосигмоидный отдел толстой кишки;

анастомоз – трансверзоректоанастомоз.

4. Расширенная левосторонняя гемиколэктомия:

локализация опухоли – поперечная ободочная кишка дистальнее проекции средних ободочных сосудов, селезеночный изгиб ободочной кишки; пересекаемые сосуды – средние ободочные, нижние брыжеечные;

объем лимфодиссекции (по группам):

D2 – 221, 231, 241, 222, 232, 242, 252;

D3 – D2+223, 253;

граница резекции проксимальная – поперечная ободочная кишка;

граница резекции дистальная – ректосигмоидный отдел;

анастомоз – трансверзоректоанастомоз.

5. Субтотальная колэктомия:

локализация опухоли – поперечная ободочная кишка, множественные опухоли ободочной кишки;

пересекаемые сосуды – правые ободочные, средние ободочные, левые ободочные;

объем лимфодиссекции (по группам):

D2 – 211, 221, 231, 241, 212, 222, 232, 242;

D3 – D2+213, 223;

граница резекции проксимальная – слепая кишка;

граница резекции дистальная – сигмовидная кишка;

анастомоз – цекосигмоанастомоз.

6. Резекция сигмовидной кишки:

локализация опухоли – дистальная треть сигмовидной кишки;

пересекаемые сосуды – нижние брыжеечные;

объем лимфодиссекции (по группам):

D2 – 241, 242, 252;

D3 – D2+253;

граница резекции проксимальная – нисходящая ободочная кишка;

граница резекции дистальная – ректосигмоидный отдел;

анастомоз – десцендоректоанастомоз.

ХИМИОТЕРАПИЯ

Адювантная химиотерапия

Рекомендуется начало лечения в срок до 2 месяцев (оптимально – до 4 недель) после оперативного вмешательства (табл. 2).

При pT4N0, pT1-4N+ или pT3N0M0 с факторами негативного прогноза показано проведение адьювантной химиотерапии.

Таблица 2

Основные режимы лекарственной терапии

Схема	Режим применения
FOLFOX 6	Оксалиплатин 85 мг/м ² 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м ² в/в в течение 2 ч с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м ² в/в струйно и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м ² (по 1200 мг/м ² /сут.). Начало очередного курса – на 15-й день
XELOX	Оксалиплатин 130 мг/м ² в/в в 1-й день, Капецитабин 2000 мг/м ² /сут. в 1–14-й дни. Начало очередного курса – на 22-й день
FLOX	Оксалиплатин 85 мг/м ² в течение 2 ч в 1-й, 15-й и 29-й дни каждого цикла + кальция фолинат 20 мг/м ² в/в струйно с последующим болюсом 5-фторурацила 500 мг/м ² еженедельно в течение 6 недель с последующим 2-недельным перерывом
De Gramont	Кальция фолинат 400 мг/м ² в/в в течение 2 ч с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м ² в/в струйно и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м ² (по 1200 мг/м ² /сут.). Начало очередного курса – на 15-й день
Капецитабин	Капецитабин 2500 мг/м ² /сут. внутрь в 1–14-й дни. Начало очередного курса – на 22-й день. Доза может быть снижена до 1250–2000 мг/м ² /сут. в 1–14-й дни
FOLFIRI	Иринотекан 180 мг/м ² 90-минутная инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м ² в/в в течение 2 ч с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м ² в/в струйно и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м ² (по 1200 мг/м ² /сут.). Начало очередного курса – на 15-й день
XELIRI	Иринотекан 200 мг/м ² 90-минутная инфузия в 1-й день, Капецитабин 1600 мг/м ² /сут. в 1–14-й дни. Начало очередного курса – на 22-й день

При pT3N0M0 с факторами негативного прогноза рекомендуется определение уровня микросателлитной нестабильности. Высокий уровень – наблюдение, микросателлитная стабильность – проведение химиотерапии фторпиримидинами в монорежиме, низкий уровень или сочетание двух неблагоприятных факторов прогноза – адъювантная химиотерапия по схеме XELOX/FOLFOX в течение 6 месяцев.

При pT4N0M0 рекомендовано проведение адъювантной химиотерапии по схеме XELOX/FOLFOX независимо от уровня микросателлитной нестабильности в течение 6 месяцев.

При pT1-3N1M0 возможно проведение химиотерапии по схеме XELOX в течение 3 месяцев.

При T4 или N2 рекомендовано проведение адъювантной химиотерапии по схеме XELOX/FOLFOX в течение 6 месяцев.

Химиотерапия по схеме FLOX имеет аналогичную эффективность, но высокую токсичность.

Паллиативная химиотерапия

Паллиативная химиотерапия направлена на уменьшение симптомов, увеличение продолжительности и улучшение качества жизни пациента.

При малосимптомном процессе и небольшой степени распространенности болезни 1-й линией химиотерапии рекомендовано проведение монотерапии фторпиримидинами или в сочетании с Бевацизумабом. При прогрессировании: 2-я линия – добавление Оксалиплатина, 3-я линия – Иринотекан и фторпиримидины.

Основной массе пациентов 1-й линией рекомендуются комбинации FOLFOX/XELOX/XELIRI/FOLFIRI в течение 3–4 месяцев с дальнейшей поддерживающей терапией фторпиримидинами.

При клинически значимых симптомах и обширной диссеминации 1-й линией рекомендуются одна из комбинаций FOLFOX/XELOX/FOLFIRI в течение 3–4 месяцев с дальнейшей поддерживающей терапией фторпиримидинами. При прогрессировании – смена на другую комбинацию. В случае химиорезистентности продолжение лечения не показано.

При выраженной ослабленности пациента рекомендована монокимиотерапия фторпиримидинами или симптоматическая терапия.

ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Задачей наблюдения является раннее выявление рецидива и прогрессирования заболевания, необходимое для раннего начала лечения. Контрольное обследование проводится каждые 3 месяца в течение 1-го года после операции, каждые 3–6 месяцев – на протяжении 2-го года, далее – ежегодно. Обследование должен включать:

- сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр;
- клинический и биохимический анализы крови, коагулограмму, общий анализ мочи;
- анализы крови на онкомаркеры РЭА и СА-19-9;
- тотальную колоноскопию;
- КТ грудной клетки;
- КТ брюшной полости с внутривенным контрастированием.

Компьютерная томография может быть заменена на обзорную рентгенограмму органов грудной клетки и УЗИ органов брюшной полости.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Иллюстрированное руководство по TNM классификации злокачественных новообразований. 7-я ред. / Ч. Виттекинд Х. Асакура Л. Х. Собин. – М.: Изд-во Панфилова, 2017.
2. Онкология: национальное руководство / под ред. М. И. Давыдова, В. И. Чисова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
3. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) / под ред. В. М. Моисеенко. – М.: Росс. об-во клин. онкол., 2017. – 656 с.
4. Рак ободочной кишки: практические рекомендации / под ред. В. П. Петрова, Р. В. Орловой, В. А. Кащенко. – СПб., 2012.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Rectal Cancer. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf (дата обращения 14.04.2018).

Подписано в печать 18. Усл. печ. л. 1,5
Формат 60×84 1/16. Тираж экз. Заказ № 125/18.
197022, Санкт-Петербург, улица Льва Толстого, 6-8.
РИЦ ПСПбГМУ