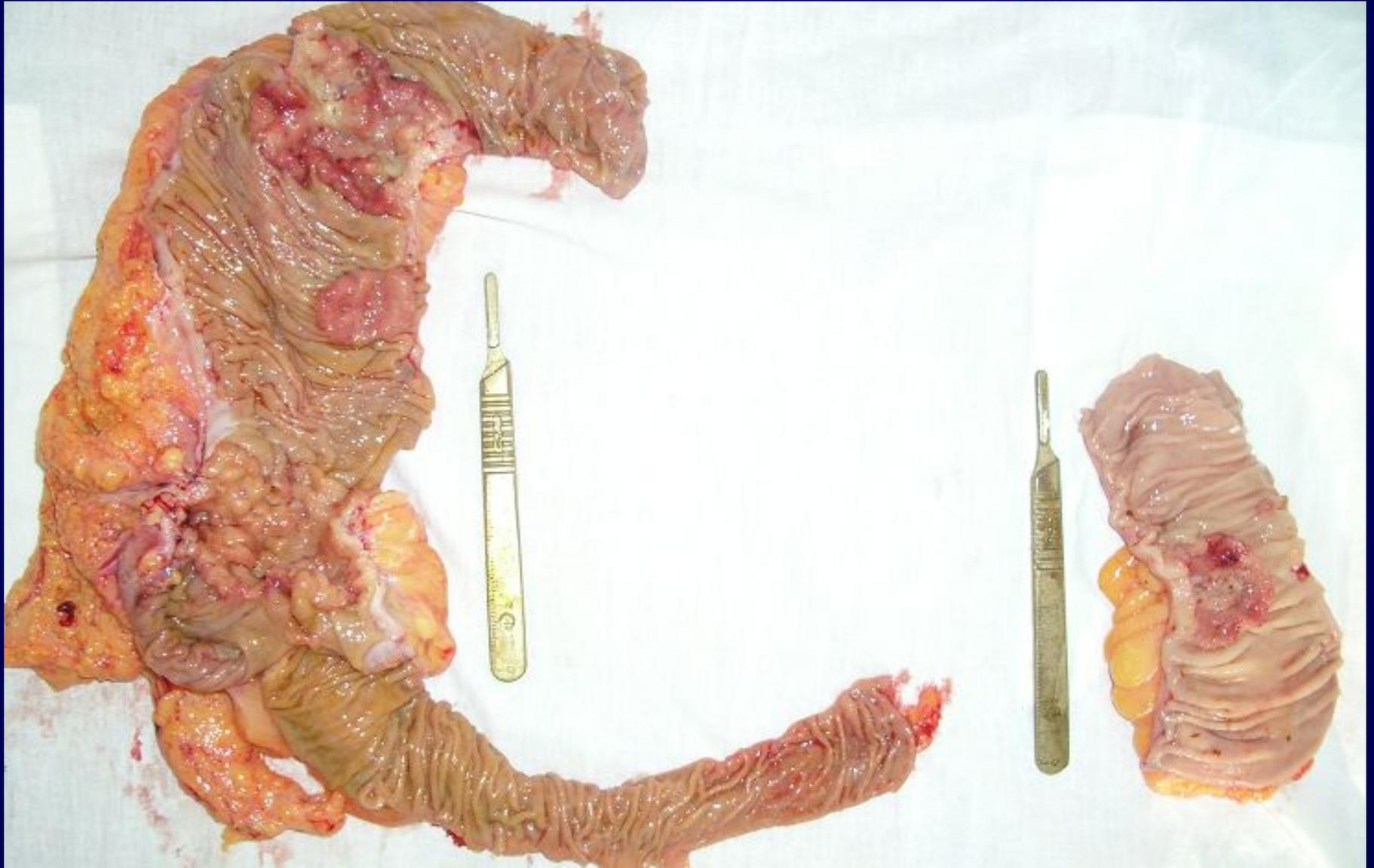


Рак толстой кишки и прямой кишки



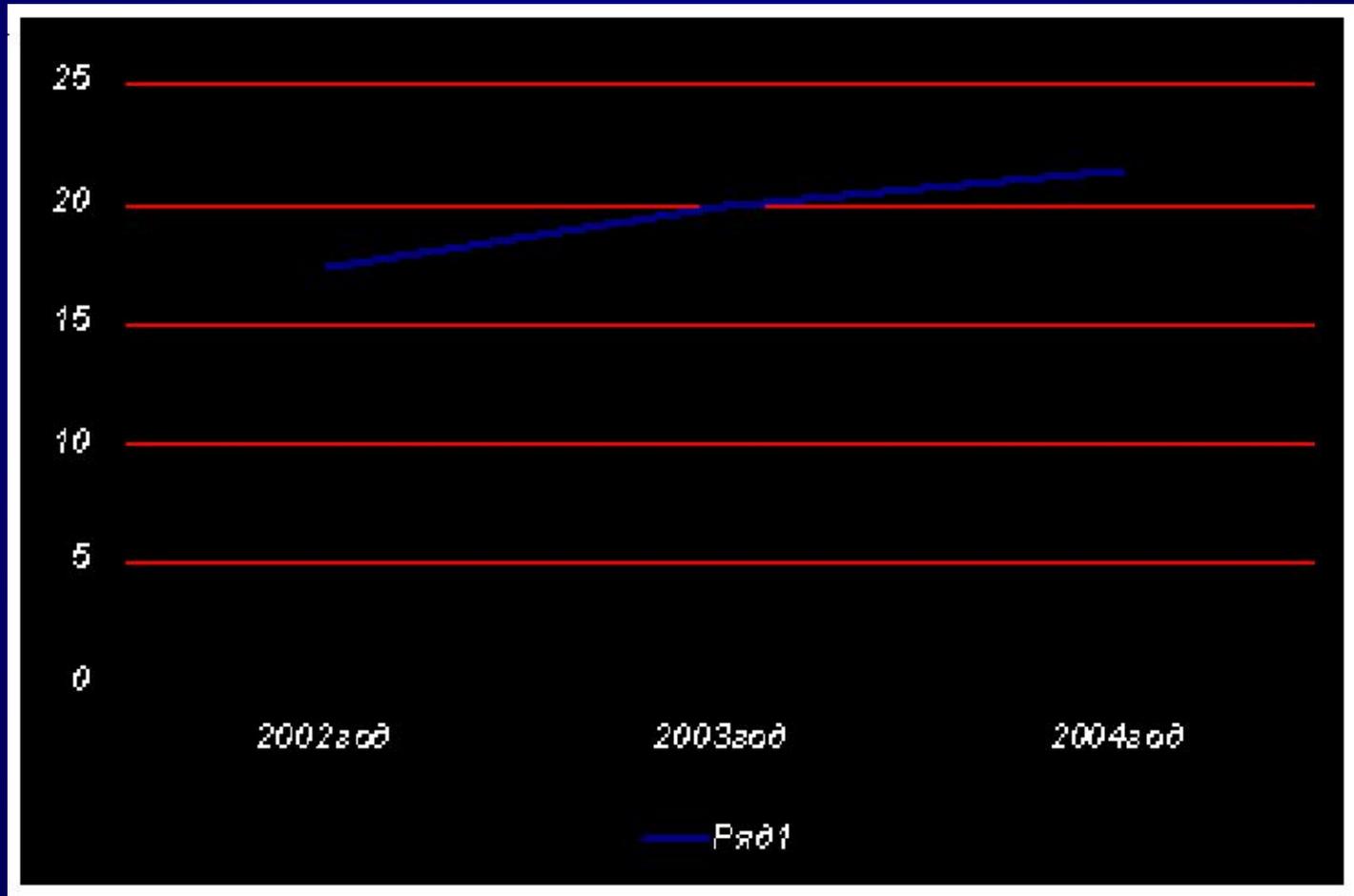
- Ежегодно **в мире** выявляется около 950 тысяч новых случаев колоректального рака и 500 тысяч смертей от него.
- На долю КРР приходится 10% всех онкологических заболеваний, и 8% случаев смертей от него



- В России в 2006 году было выявлено:
30100 больных раком ободочной кишки
22600 больных раком прямой кишки



Заболеваемость колоректальным раком на 100 тыс. населения в РХ



Рак ободочной кишки

(Российская Федерация)

- Заболеваемость (на 100 000 населения):
Мужчины – 15,2(67) Женщины – 12,6(69)
- В структуре заболеваемости – 5 место, в структуре смертности – 3 место
- Морфологическая верификация – 80,4%
- Выявлено на профосмотрах – 2,5%
- Одногодичная летальность – 34,7%
- Распределение по стадиям:
I-II – 33,0% III – 33,4% IV – 29,7%
Не установлена – 3,9 %

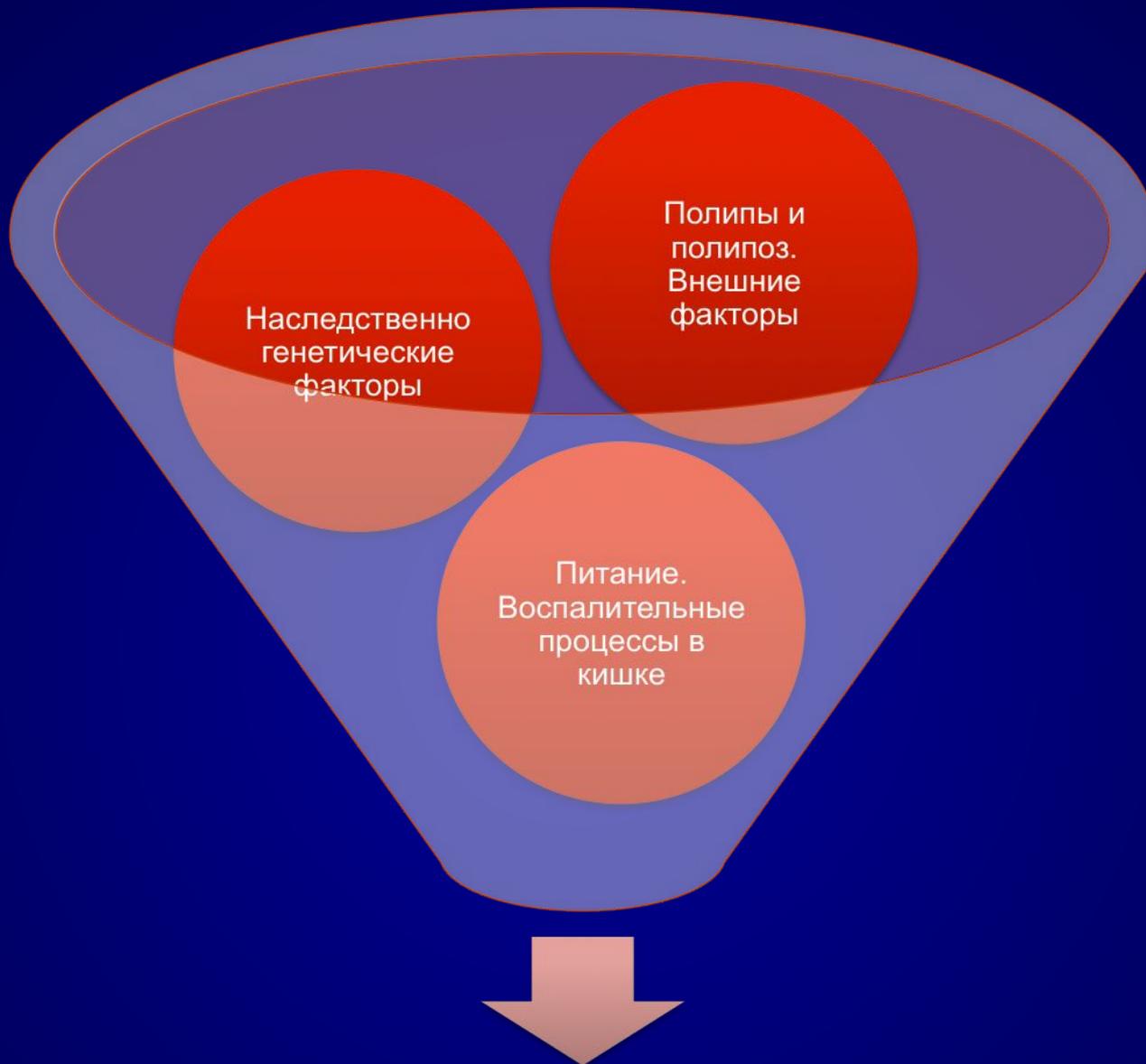
Рак прямой кишки

(Российская Федерация)

- Заболеваемость (на 100 000 населения):
Мужчины – 14,7(66) Женщины – 8,4(68)
- В структуре заболеваемости – 7-9 место, в структуре смертности – 4-6 место
- Морфологическая верификация – 88,4 %
- Выявлено на профосмотрах – 8,2%
- Одногодичная летальность – 31,1%
- Распределение по стадиям:
I-II – 41,9% III – 28,6% IV – 26,2%
Не установлена – 3,3%

Факторы риска развития РТК

1. Питание
2. Наследственно-генетические факторы (от 6 до 18% всех РТК, частота РТК среди родственников 1 степени родства – 9%)
3. Полипы и полипоз ТК
4. Хронические воспалительные заболевания ТК
5. Влияние факторов внешней среды
6. Прочее



Факторы риска РТК

Факторы риска развития РТК (ESMO, 2006)

- РТК у родственников
- Семейный полипоз толстой кишки
- Наследственный неполипозный РТК
- Ранее перенесенный РТК или аденома
- Неспецифический язвенный колит
- Болезнь Крона

Группы риска развития рака толстой КИШКИ

(американское проктологическое общество, 1999)

- **Группа низкого риска** – лица старше 50 лет с отрицательным семейным анамнезом. ПРИ и проба на скрытую кровь в кале раз в год, раз в 5 лет – фиброколоноскопия или ирригоскопия
- **Группа среднего риска** – лица, имеющие одного или нескольких родственников, страдающих РТК. Скрининг начинается с 40 лет по указанной схеме
- **Группа высокого риска** – больные семейным полипозом, язвенным колитом, болезнью Крона. Ежегодная фиброколоноскопия с 12-14 лет

«Судьба наций зависит от способа их питания»(Бриль Саварен)



По данным Американского института раковых исследований питание является причиной раковых заболеваний у 40% женщин и 60% мужчин

Пищевой жир

Избыточное потребление животного жира повышает риск развития РТК

- Является источником свободных радикалов (образуются в результате окисления ненасыщенных соединений жира → нарушение снабжения клеток кислородом → повреждение клеток канцерогенами)
- Повышает выработку вторичных желчных кислот, (являются преканцерогенами, Na и K соли рН просвета кишки)
- Насыщенные жирные кислоты повышают количество фокусов в клетке для воздействия онкогенов
- Жирные кислоты повышают бактериальную активность в ТК, усиливая процессы брожения

Пищевые волокна

Виды и источники пищевых волокон

Пектин	Яблоки, бананы, свекла, капуста, морковь, цитрусовые, семена подсолнечника
Клетчатка	Яблоки, свекла, фасоль, груши, горох
Полуклетчатка	Яблоки, бананы, свекла, бобы, кукуруза, перец
Лигнин	Морковь, фасоль, персики, горох, помидоры
Клейковина, слизи	фасоль, овсянка, горошек, чечевица

- ускоряют прохождение по кишечнику кала, удаляют канцерогены (за 50 лет по кишечнику проходит 1,5 кг канцерогенов)
- ↓ уровень желчных кислот, холестерина
- ↓ ферментную бактериальную активность
- ↓ уровень эстрогенов в крови
- ↓ тканевой уровень эпидермального фактора роста

Микроэлементы, витамины

Микроэлементы

- **Кальций** – переводит желчные и свободные жирные кислоты в нерастворимые соли
- **Селен** – антиоксидант (нейтрализует свободные радикалы, обеспечивая защиту ДНК)
- **Калий** – высокий внутриклеточный уровень ↓ риск РТК (болезнь Аддисона, Паркинсона, шизофрения), **низкий** уровень риск РКТ (ожирение, алкоголизм)

Витамины

- **С** – блокирует образование нитросоединений
- **А(β-каротин)** – антиоксидант
- **Фолиевая кислота** – в очагах дисплазии кишечного эпителия наблюдается локальный ее дефицит

Основы рационального питания, уменьшающие риск развития РТК

- Оптимальная калорийность питания
- Ограничение потребления жиров и белков
- Достаточное поступление витаминов, микроэлементов
- Достаточное потребление балластных веществ (пищевые волокна)
- Профилактика запоров

Классификация полипов

Генез

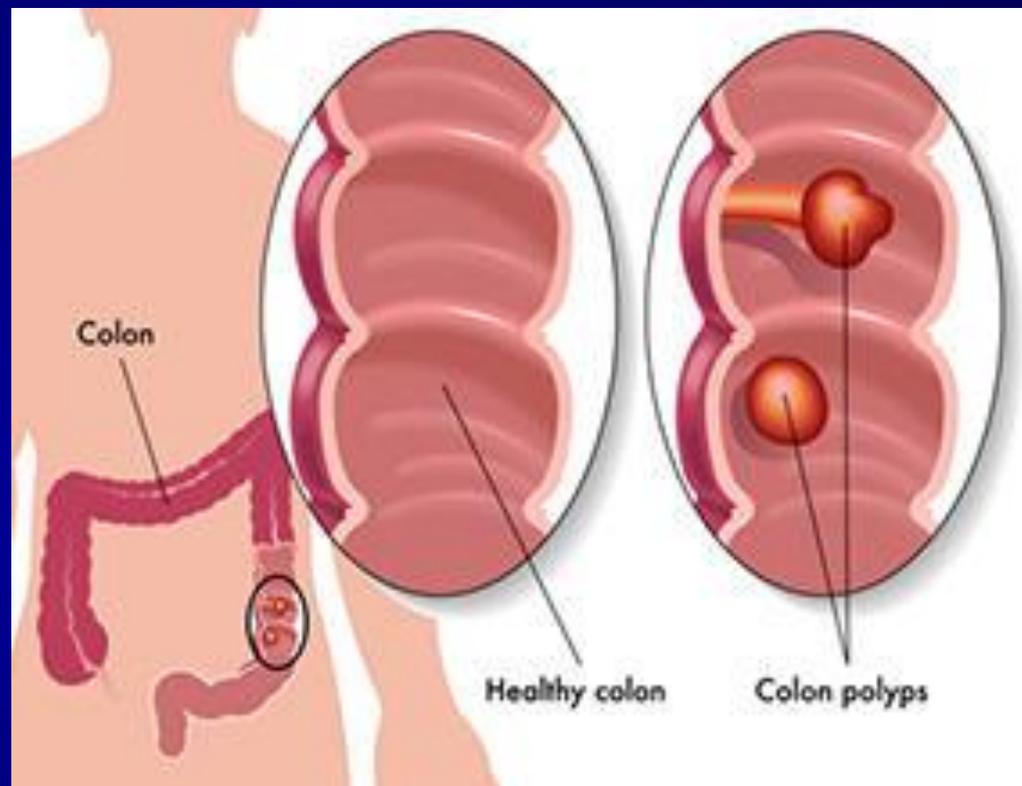
- Врожденные
- Приобретенные

Распространенность

- Одиночные
- Множественные
- Полипоз

Морфология

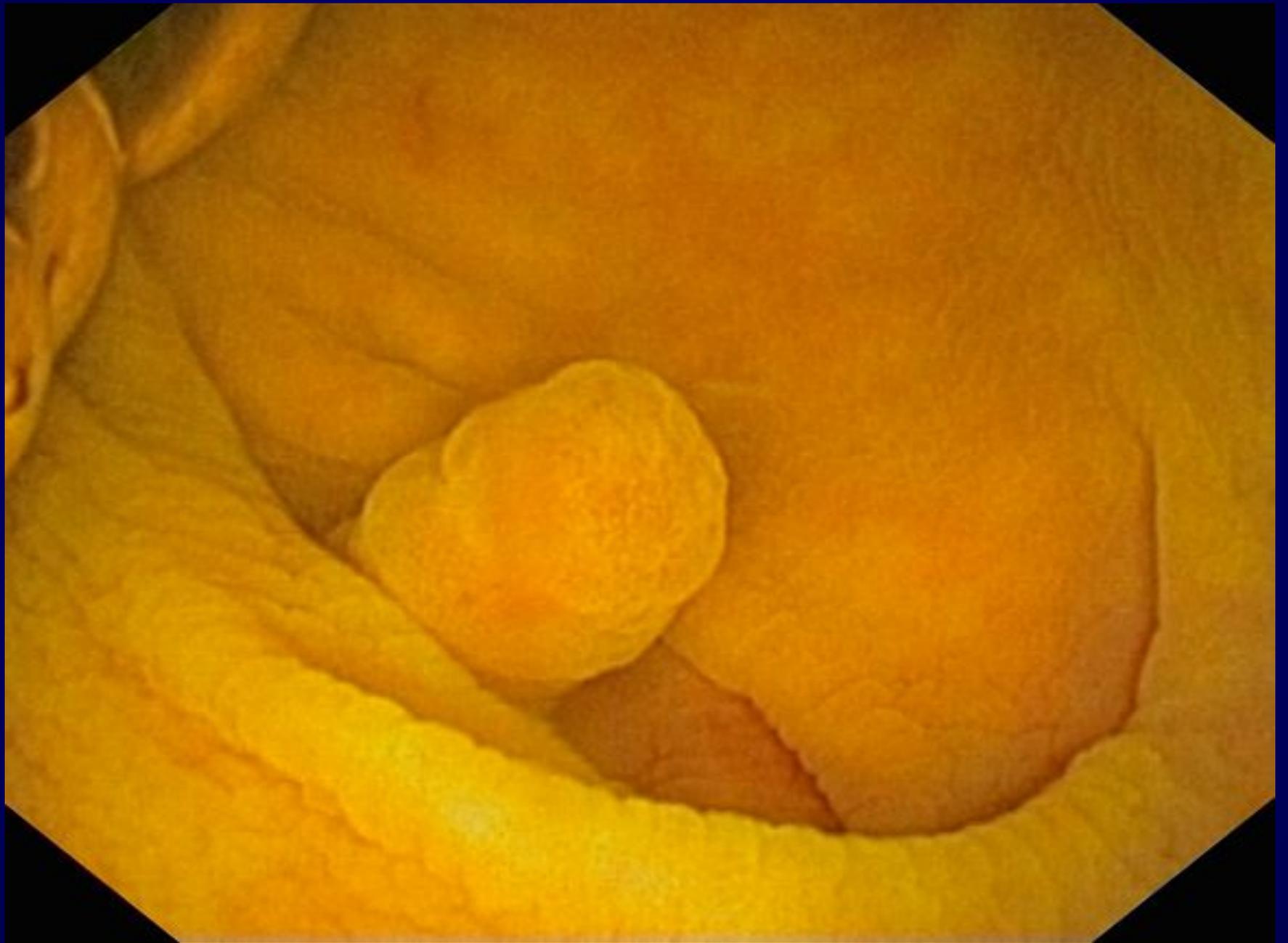
- Аденоматозные полипы или аденомы
- Ювенильные
- Гиперпластические





Частота малигнизации ОДИНОЧНЫХ ПОЛИПОВ

Гистологическое строение	Частота	Средний размер (см)		Общий индекс малигнизации
		Добр.	Злок.	
Тубулярные	50-60%	0,7	1,4	2-6%
Тубуло-ворсинчатые	20-25%	1,1	1,7	5-20%
Ворсинчатые (виллезные)	20-25%	2,8	3,3	40-56%





Зависимость частоты развития РТК и ПК от размеров и морфологического строения аденом

Размер полипа	Морфологическое строение и частота малигнизации (%)		
	Тубулярная аденома	Тубуло-ворсинчатая аденома	Ворсинчатая аденома
< 1 см	1	4	10
1-2 см	10	7	15
>2 см	35	46	53

Наследственная предрасположенность к РТК, связанная с полипозом

- Семейный аденоматозный полипоз
 - 0,4% всех случаев злокачественных опухолей ТК
 - к 40 годам у 90-100% больных развивается РТК
 - 60% больных умирают от РТК
 - прямая кишка интактна в 10% (70% РТК – дист. отделы)
- Синдром Гарднера
 - полипы ТК (малигнизируются в 100%)
 - остеомы черепа (избыток зубов)
 - опухоли мягких тканей (дермоидные кисты, атеромы)
- Синдром Турко – полипоз + опухоли ЦНС
- Синдром Пейтца-Егерса-Турена –
 - полипоз кишечника (малигнизация у 5% больных) с диспепсическими явлениями
 - пигментация губ, слизистой полости рта
 - в 20 раз чаще развивается рак яичников
- Ювенильный полипоз – появление полипов в детском возрасте (малигнизация 0-5%)

Наследственная предрасположенность к РТК, не связанная с полипозом (Lynch syndrom)

Клинические признаки

- Раннее развитие опухоли (до 45 лет)
- Наличие близких родственников, страдающих РТК при отсутствии полипоза
- > 70 % поражение проксимального отдела ТК
- Преобладание синхронных и метасинхронных форм
- Карциномы сальных желез, кератоакантомы
- Наличие родственников (до 45 лет) страдающих карциномой эндометрия

(Lynch syndrom по II типу: (+) синхронные, метасинхронные опухоли эндометрия, яичников, желудка, тонкой кишки)

Хронические воспалительные заболевания ТК

Неспецифический язвенный колит

- Частота развития рака от 1 до 10% (при длительности >20лет риск возрастает до35%)
- На фоне язвенного колита РТК встречается в 20-30 раз чаще, чем в общей популяции
- Наиболее высокий риск малигнизации при начале заболевания в детском возрасте, длительности течения более 10 лет
- Чаще поражаются правые отделы и поперечно-ободочная кишка, при тотальном поражении рак находят у 17-19% больных
- Характерны ранняя инфильтрация стенки кишки, раннее метастазирование, агрессивное течение
- Ежегодная колоноскопия с множественными биопсиями слизистой ТК позволяет в 30% случаев распознавать ранние формы рака

Хронические воспалительные заболевания ТК

Болезнь Крона (гранулематозный колит)

- Развивается вследствие иммунных нарушений и хронического воспаления слизистой ТК
- РТК развивается в более молодом возрасте
- Чаще поражаются илеоцекальная область и проксимальные отделы ТК
- Особенно неблагоприятны клинические формы с образованием межкишечных свищей

Хронический парапроктит

- При длительности течения заболевания более 10 лет у 1% больных развивается РТК

Дополнительные факторы риска развития РТК

- Предшествующие заболевания
 - рак молочной железы, рак яичников (23% б-х РТК)
 - уретеросигмостомия,
 - у 13,7% больных РТК в анамнезе холецистэктомия (Fix, 1985)
- Профессиональные вредности
 - пивоваренное производство (употребление пива)
 - производство хрусталя
 - контакт с асбестом
 - афлотоксины (злаковая плесень)

Генетические изменения при раке толстой КИШКИ

- **Ген APC** (аденоматозного полипоза кишки) ответственен за развитие аденом у больных семейным полипозом, ведет к гиперпролиферации нормального эпителия
- **Ген MMS** мутация гена приводит к развитию ранних аденом
- **K-ras, N-ras** мутация этих генов способствует переходу ранних аденом в промежуточные
- потеря гена **DDC** ведет к метастазированию
- **P-53** мутация этого гена, тормозящего клеточную прогрессию и трансформацию приводит к потере контроля над процесса пролиферации

Как не заболеть РТК

- Ежедневные физические упражнения
- Не толстеть
- Есть меньше красного мяса
- Есть больше фруктов и овощей (5-6 разных ежедневно)
- Принимать витамины, фолиевую кислоту, кальций
- Не курить
- Ограничить употребление алкоголя
- Употребление аспирина (по совету врача)

Международная гистологическая классификация опухолей кишечника (WHO, 1989)

эпителиальные	неэпителиальные
А. Доброкачественные	
Аденома тубулярная ворсинчатая тубулярно-ворсинчатая	Липома Лейомиома Желудочно-кишечная стромальная опухоль (GIST)

Б. Злокачественные

Аденокарцинома

Слизист.аденокарцинома

Перстневидно-клет. рак

Мелкоклеточный рак

Плоскоклеточный рак

Железисто-плоскокл. рак

Медуллярный рак

Недифференциров. рак

Смешанная карциноид-аденокарцинома

Другие

Лейомиосаркома

Ангиосаркома

Саркома Капоши

Злокачественная
меланома

Другие

Злокачественные
лимфомы (0,2%)

Карциноид
(высокодифференциро-
ванная эндокринная
опухоль

Вторичные опухоли

Опухолоподобные поражения

Гиперпластический (метапластический)
полип

Полип Пейтца-Егерса

Ювенильный полип

Гистологические формы РТК

- Аденокарцинома
 - высокодифференцированная
 - умереннодифференцированная
 - низкодифференцированная
- Слизистая аденокарцинома
- Перстневидно-клеточный рак
- Плоскоклеточный рак
- Железисто-плоскоклеточный рак
- Базально-клеточный рак
- Недифференцированный рак

Правые отделы ТК – 60% экзофитные формы РТК
Левые отделы ТК – 65% эндофитные формы РТК

Классификация РТК по системе TNM

●T – первичная опухоль

Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 – первичная опухоль не определяется

Tis – интраэпителиальная или с инвазией слизистой оболочки

T1 – инфильтрирует стенку кишки до подслизистой

T2 – инфильтрирует мышечный слой стенки кишки

T3 – инфильтрирует субсерозу или ткань неперитонизированных участков толстой кишки

T4 – прорастает висцеральную брюшину или распространяется на соседние органы и структуры

●N – регионарные лимфатические узлы (окологодочные и околопрямокишечные, вдоль подвздошной, правой, средней, левой толстокишечных артерий, нижней брыжеечной, верхней прямокишечной, внутренней подвздошной артерий)

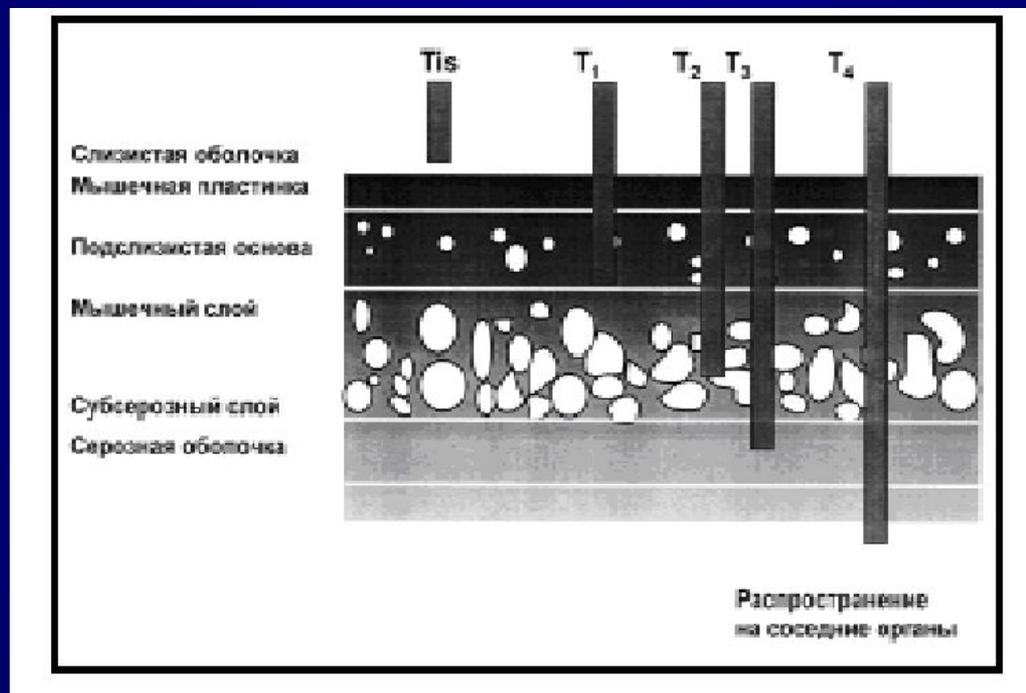
Nx – недостаточно данных для оценки регионарных лимфоузлов

N0 – нет признаков метастатического поражения

N1 – метастазы в 1-3 регионарных лимфатических узла

N2 - метастазы в 4 и более регионарных лимфатических узла

Определение категории Т в TNM классификации



Классификация РПК по системе TNM

- **M** – отдаленные метастазы

Mx – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 – нет признаков отдаленных метастазов

M1 – имеются отдаленные метастазы

- **G** – гистопатологическая дифференцировка

Gx – не может быть установлена

G1 – высокая степень дифференцировки

G2 – средняя степень дифференцировки

G3 – низкая степень дифференцировки

G4 – недифференцированные опухоли

Группировка РТК по стадиям (TNM)

Стадия 0 - TisN0M0

Стадия I – T1N0M0, T2N0M0

Стадия II – T3N0M0, T4N0M0

Стадия III – любая T N1-2 M0

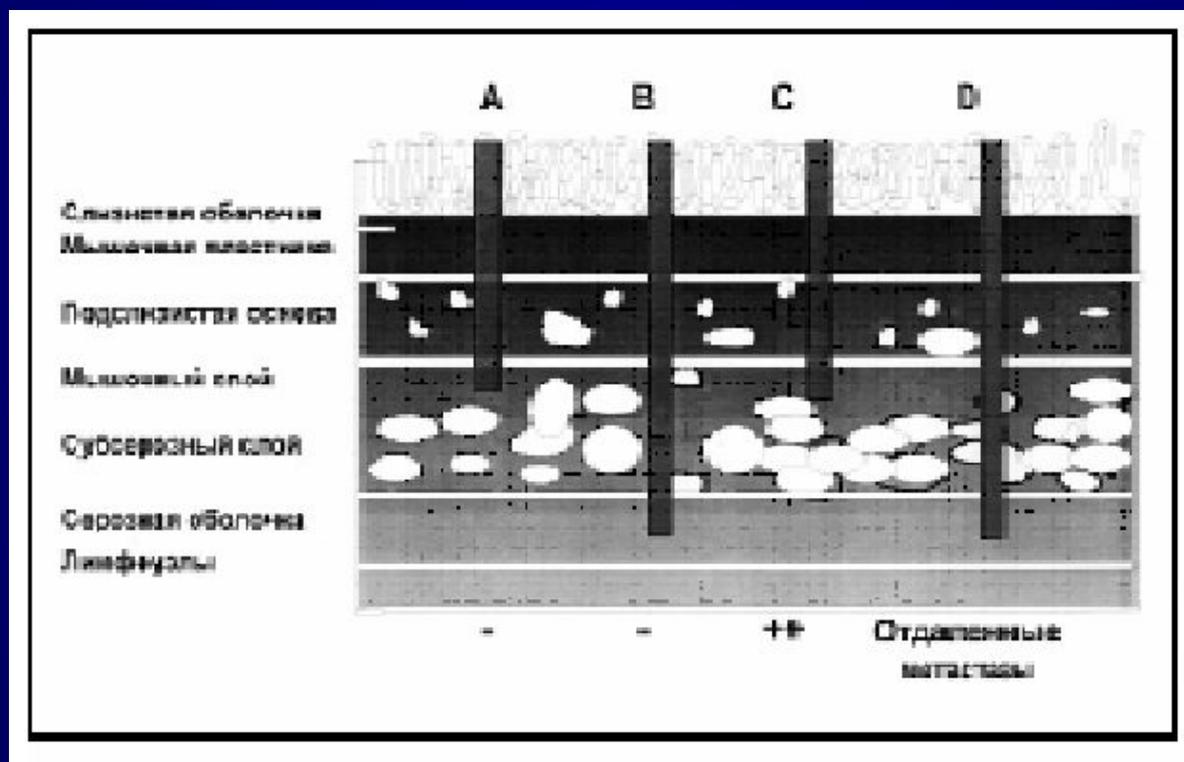
Стадия IV – любая T любая N M1

Классификация РТК по Dukes' (1932)

- **A** - T1-2 No Mo
- **B** – T3-4 No Mo
- **C** – любая T N1-2 Mo
- **D** – любая T, любая N M1

- Стадия B больше коррелирует с T3NoMo и меньше с T4NoMo
- Классификация не позволяет учитывать информацию, полученную в процессе операции
- Крайне разнородна категория C, в которую попадают пациенты различных прогностических групп

Классификация колоректального рака по Duke's



Частота расположения опухоли в различных отделах ободочной кишки

- Правая половина – 25-30%
- Поперечно-ободочная кишка – 2-8%
- Левая половина – 8-11%
- Сигмовидная кишка – 55-65%

Клинические проявления рака ободочной кишки

- **Боли в животе** — отмечаются у 80% больных при правосторонней локализации встречаются в 2-3 раза чаще
- **Нарушение моторно-эвакуаторной функции ТК** — 85% больных: чувство тяжести в животе, потеря аппетита, тошнота, запоры, вздутие живота, приступообразные боли
- **Патологические выделения из прямой кишки** — слизь, гной, кровь, опухолевые массы. При левосторонней локализации опухоли 60%, правосторонней — 18%.
- **Изменение общего состояния больного** — 75% больных: слабость, недомогание, потеря веса, быстрая утомляемость
- **Наличие пальпируемой опухоли** — 40-60% больных

Ведущие симптомы рака ободочной кишки в зависимости от локализации опухоли

Рак правой половины ободочной кишки

1. Боли в животе
2. Нарушение общего состояния больного (токсико-анемический синдром)
3. Наличие пальпируемой опухоли в животе

Рак левой половины ободочной кишки

1. Кишечные расстройства (запоры, поносы, их чередование, вздутие живота)
2. Нарушение кишечной проходимости
3. Патологические выделения

Клинические формы рака ободочной КИШКИ

- **Токсико-анемическая** — анемия, боли в правой половине живота, кишечные расстройства, интоксикация, гипертермия
- **Обтурационная** — нарушения проходимости кишечника, приступообразные боли в животе, усиление перистальтики,
- **Энтероколитическая** — вздутие живота, чередование поносов и запоров, наличие патологических примесей в кале
- **Псевдовоспалительная** — малая выраженность кишечных расстройств на фоне признаков воспалительного процесса в брюшной полости
- **Опухолевая (атипичная)** — нехарактерны общие симптомы и нарушение проходимости кишечника при пальпируемой опухоли в брюшной полости
- **Диспепсическая** — симптомы желудочного дискомфорта (тошнота, отрыжка, чувство тяжести в эпигастрии), боли в верхних отделах живота

Осложнения рака ободочной кишки

- **Кишечная непроходимость** — встречается у 10-60% больных, не является признаком запущенности процесса. Характерно чередование запоров с обильным зловонным жидким стулом.

Компенсированная форма — возможна подготовка к плановой операции.

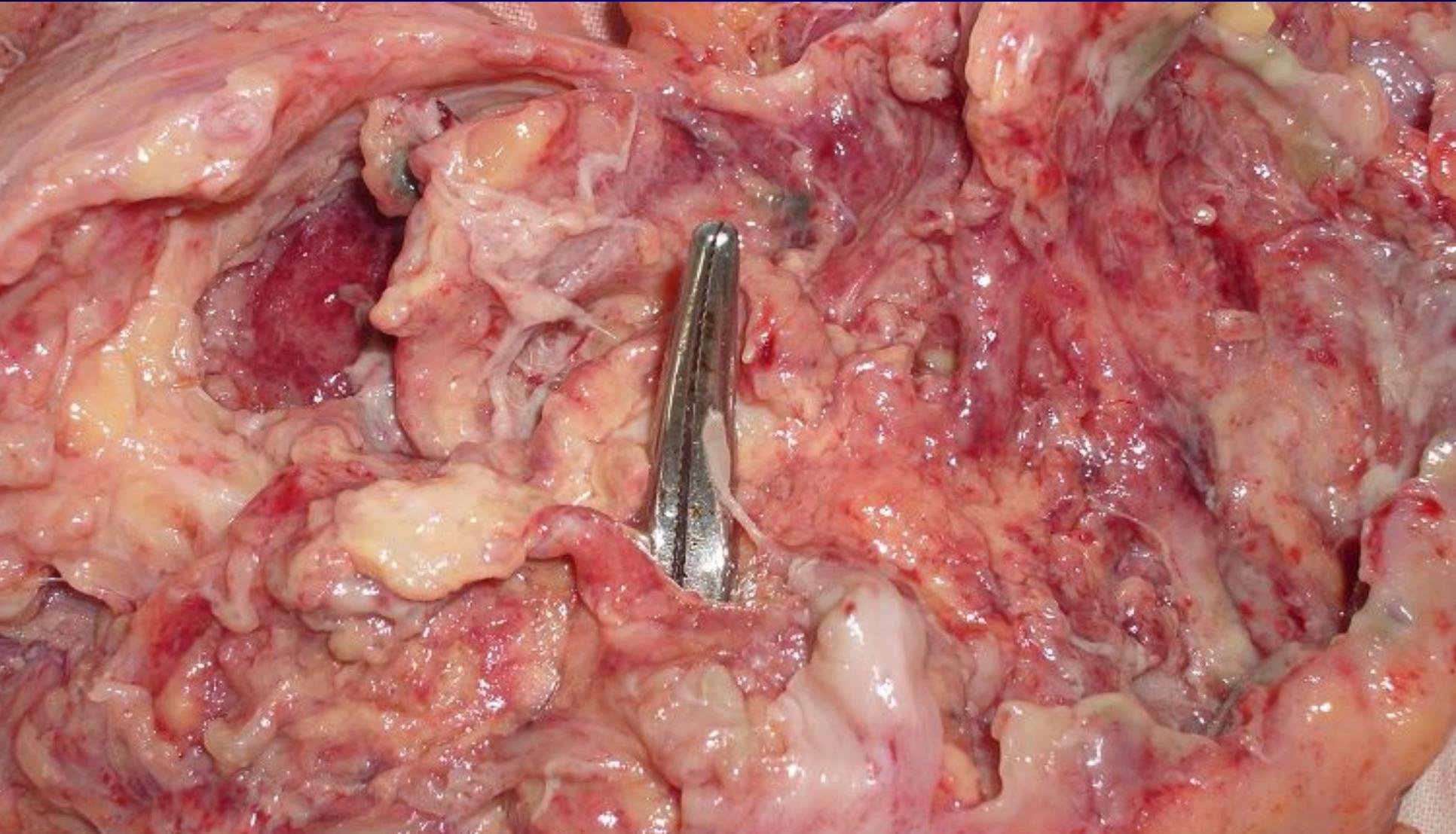
Декомпенсированная форма (присоединение волевических и метаболических нарушений) - показана экстренная операция

- **Внутриопухолевые и перифокальные воспалительные процессы** - 12-35% больных, инфицирование опухоли и окружающих органов и тканей условно-патогенной микрофлорой в сочетании с трофическими нарушениями стенки кишки вследствие ее перерастяжения и нарушения микроциркуляции
- **Перфорация кишечной стенки** - 2-5% больных
- **Кровотечение из распадающейся опухоли** — 1-3%
- **Переход на соседние органы и ткани** — 15-20% больных. В 40% клинических наблюдений перифокальный воспалительный процесс ошибочно расценивается как врастание опухоли и приводит к необоснованному отказу от радикальной операции

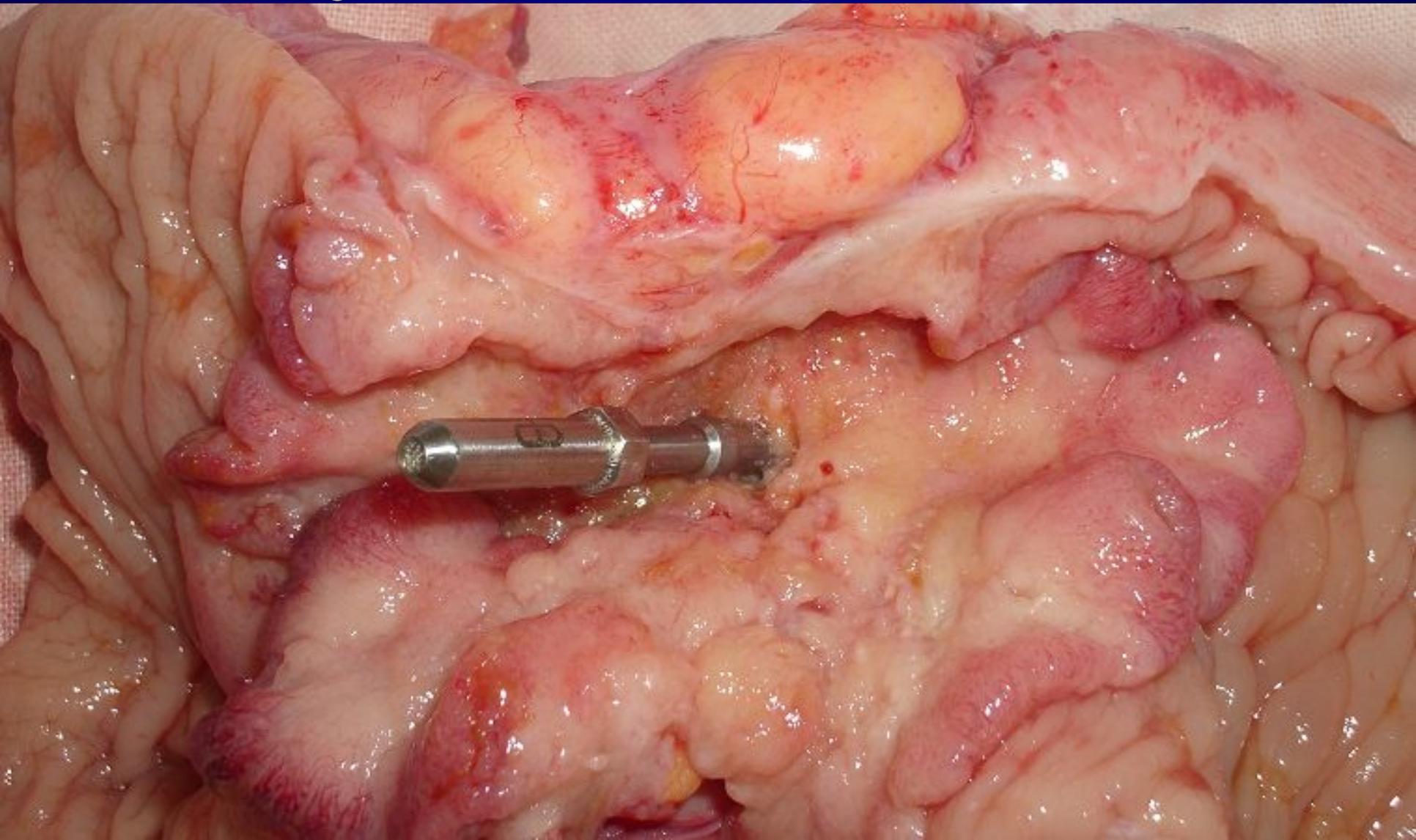
Опухоль сигмы осложненная инвагинацией и кишечной непроходимостью



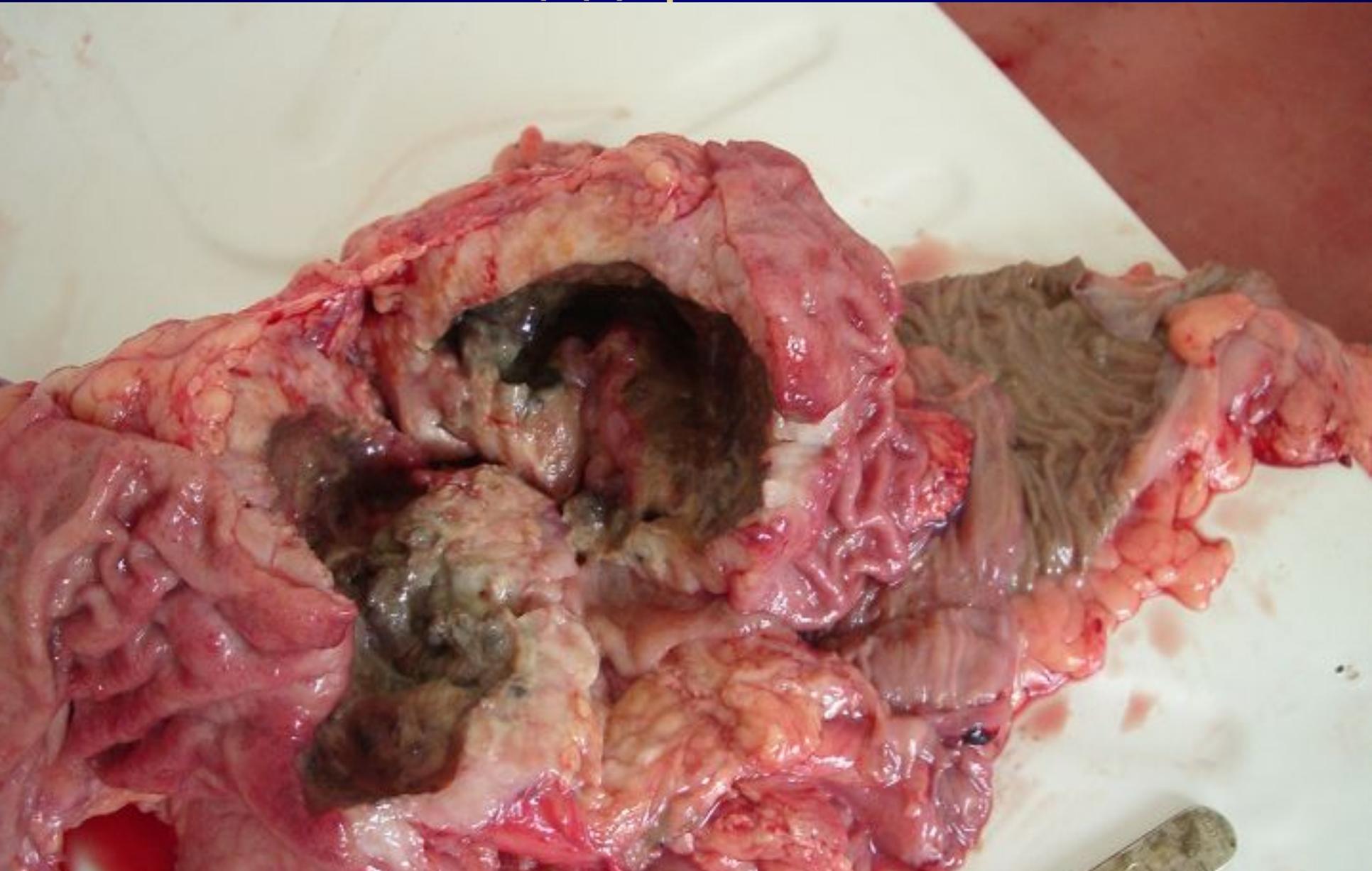
Перфорация стенки кишки опухолевым процессом



Перфорация стенки кишки опухолевым процессом



Опухоль кишки осложненная абсцедированием



Диагностика рака ободочной кишки

У 5% больных РТК на момент установления диагноза имеется более одного первичного очага, а 30% пациентов имеют аденоматозные полипы

Физикальный осмотр — 60-70% опухолей пальпируются

Рентгенологическое исследование

- ирригоскопия с двойным контрастированием повышает информативность метода в 2 раза
- ангиография — выявление метастазов в печень, метастатические опухоли до 2 см в 97% случаев контрастируются лучше окружающей ткани печени, при размерах метастазов более 5 см — только 38%
- КТ — диагностика метастазов в печень и в забрюшинные лимфоузлы, (с целью контрастирования петель тонкой кишки — за 2-3 часа до исследования прием 200 мл 0,5-1% верографина)

Эндоскопическое исследование — получение материала для морфологического исследования, возможность удаления полипов, (осложнения: кровотечение, перфорация — 0,1-0,2%)

Диагностика рака ободочной кишки

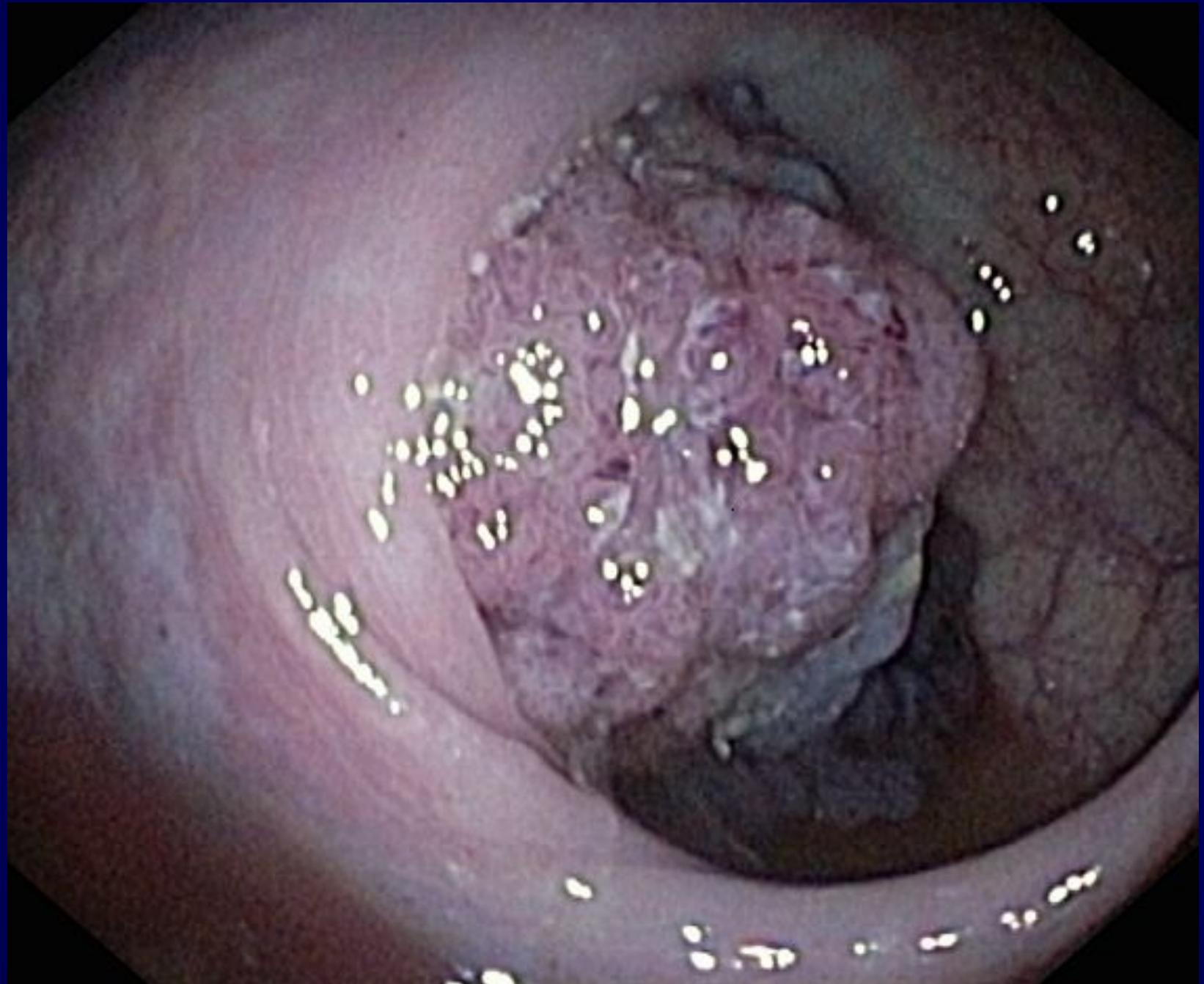
Ультразвуковая томография

- возможность выявлять опухолевые узлы от 0,5 см
- результаты УЗИ совпали с клиническими данными в 71%
- ложноотрицательные результаты – 12%
- при сомнительных данных рекомендовано назначение КТ

Радионуклидная диагностика

- ^{67}Ga (цитрат галлия), ^{111}In (индий-блеомицин)
- диагностика метастазов в печень, забрюшинные лимфоузлы
- диагностика рецидивов РТК – совпадение в 81% случаев
- Иммуноскинтиграфия – применение меченых антител ОС 125, ОС19-9, антиРЭА, 14% ложноотрицательных результатов

РЭА– применяется для мониторинга за эффективностью лечения. В 67% случаев является первым признаком прогрессирования РТК, у 20% больных наблюдается снижение его уровня при наличии прогрессирования.







Частота поражения различных отделов прямой кишки

Нижнеампулярный – 21-29%

Среднеампулярный – 23-33%

Верхнеампулярный – 22-25%

Ректосигмоидный – 7-9%

Поражение всей ампулы – 5-9%

Анальный отдел - 1- 6%

Клиническая картина рака прямой кишки

Бессимптомное течение РПК встречается не более чем у 2-2,5% больных

Боли

- 60-70% больных (у 15% связана с актом дефекации)
- зависит от локализации и размеров опухоли
- При локализации в верхне-ампулярном и ректосигмоидном отделе – непостоянные, схваткообразные, внизу живота

Патологические выделения

- Кровотечения чаще наблюдаются при экзофитных опухолях
- В дальнейшем присоединяются гной, распадающиеся опухолевые массы («мясные помои»)

Расстройства функции кишечника

- 75% - чувство неполного опорожнения, инородного тела запоры(40%), тенезмы(40%)(стул в виде «ректального плевка»)

Анемия – 6-40%

Похудание – 40-50%, иногда единственный повод для обращения к врачу

Осложнения рака прямой кишки

- Прослежено 104 больных РПК, не подвергавшиеся радикальному лечению:
 - 51(49%) – умерли от прогрессирования РПК
 - 53(51%) – умерли от осложнений РПК
 - 33,6% - гнойно-воспалительные осложнения
 - 9,6% - тромбоэмболия
 - 6,7% - кишечная непроходимость

(В.И.Кныш, соавт.1997)

Диагностика рака прямой кишки

- Неполное обследование является причиной запущенности у 30% больных РПК
- 60% больных получают длительное лечение по поводу различных заболеваний вообще без какого-либо обследования прямой кишки
- У 56% больных РПК длительность анамнеза составила 3-6 месяцев, у 44% - более 6 месяцев
- После установления диагноза РПК 33% больных поступают в стационар через 3-6 месяцев

Методы диагностики РПК

Пальцевое ректальное исследование

- выполняется у 35% пациентов, впервые обратившихся к врачу
- достижимы 70% опухолей прямой кишки
- у 45% больных ПРИ достаточно для постановки диагноза РПК
- у женщин - сочетание с влагалищным исследованием

Ректороманоскопия

- выполняется у 3,2% впервые обратившихся пациентов
- необходима хорошая подготовка кишечника

Рентгенологическое исследование

- позволяет оценить состояние вышележащих отделов ТК

Эндоскопическое исследование

- возможность получения материала для морфологического исследования

Наличие морфологического подтверждения диагноза даже при самой характерной картине РПК – обязательно!

Гемоккульт-тест в диагностике РТК

Метод выявления скрытой крови в кале пациента разработан в 1960-е годы, внедрен в широкую клиническую практику с 1977 в ФРГ.

Стоимость применения гемоккульт-теста:

положительный результат – 310 \$

выявление одного случая полипа, полипоза - 1460 \$

выявление одного случая РТК – 3510 \$

Недостатки ГОТ

- На результаты анализа влияет характер пищевых продуктов, кровотечения других локализаций, нужна тщательная подготовка
- ГОТ становится (+) при значительной кровопотере 20 мл
- Бактериальная флора кишечника способна превращать гемоглобин в порфирин, не определяемый ГОТ
- С помощью любых методов скрининга выявляют 1,3 случая РТК на 1000 обследованных в год

Рекомендации 3-й международной конференции в Дублине (Ирландия, 2001) по применению ГОТ-II

- Применение теста целесообразно не менее одного раза в 2 года среди лиц в возрасте от 50 до 74 лет
- При первичном скрининге число положительных ответов с ГОТ-II без соблюдения диеты составляет 2%, при последующих обследованиях – 1-1,5%
- Специфичность теста – 98%, чувствительность – 50-60%
- Позитивная прогностическая ценность для РТК-10%
- Показатели смертности снизились в тестируемой группе на 14-18%

Рекомендации ASCO (2006) по применению маркеров злокачественных новообразований ЖКТ

маркер	рекомендации по применению
Уровень РЭА в качестве маркера РТК	<p>1a. Скрининг: РЭА не рекомендуется в качестве теста для диагностики РТК</p> <p>1b. Определение стадии и планирования лечения: предоперационное определение РЭА может проводится больным РТК в случае, если оно может способствовать определению стадии и планированию хирургического лечения. Хотя повышенный уровень РЭА (> 5 нг/мл) в предоперационном периоде может указывать на неблагоприятный прогноз, имеющихся данных недостаточно, для показаний к проведению адьювантного лечения</p> <p>1с. Послеоперационное исследование РЭА должно проводится у больных РТК II-III ст. каждые три месяца на протяжении 3 лет, если предполагается, что больному может потребоваться повторная операция или х/т (только повышение РЭА не является основанием для проведения системной х/т). Поскольку сама х/т (особенно оксалиплатин) вызывает повышение уровня РЭА, рекомендуется дождаться окончания х/т, прежде чем начинать регулярное измерение РЭА.</p> <p>1d. Наблюдение за эффективностью проводимой терапии: РЭА является методом выбора для наблюдения за эффективностью х/т РТК. РЭА рекомендуется определять на момент начала лечения и повторять каждые 1-3 мес. на протяжении всего периода лечения. Неуклонное повышение уровня РЭА указывает на необходимость уточнения стадии заболевания, а также предполагает прогрессирование заболевания, даже в отсутствие данных других исследований.</p>

Рекомендации ASCO (2006) по применению маркеров злокачественных новообразований ЖКТ

маркер	рекомендации по применению
СА-19-9	Данных, имеющихся на сегодняшний день, недостаточно, чтобы рекомендовать исследование уровня СА-19-9 для скрининга, диагностики, стадирования, наблюдения и оценки эффективности лечения при РКТ
Плоидность опухолевых клеток (цитофлуорометрия)	Плоидность опухолевых клеток (ДНК индекс) и их пролиферативная активность (процент клеток, находящихся в фазе S клеточного цикла), не рекомендуются для определения прогноза при ранних стадиях РТК
Выявление аномалий p53 в качестве маркера РТК	Данных, имеющихся на сегодняшний день, недостаточно, чтобы рекомендовать p53 для скрининга, диагностики, стадирования, наблюдения и оценки эффективности лечения при РКТ
Выявление мутаций онкогена <i>RAS</i>	Данных, имеющихся на сегодняшний день, недостаточно, чтобы рекомендовать <i>RAS</i> для скрининга, диагностики, стадирования, наблюдения и оценки эффективности лечения при РКТ

Рекомендации ASCO (2006) по применению маркеров злокачественных новообразований ЖКТ

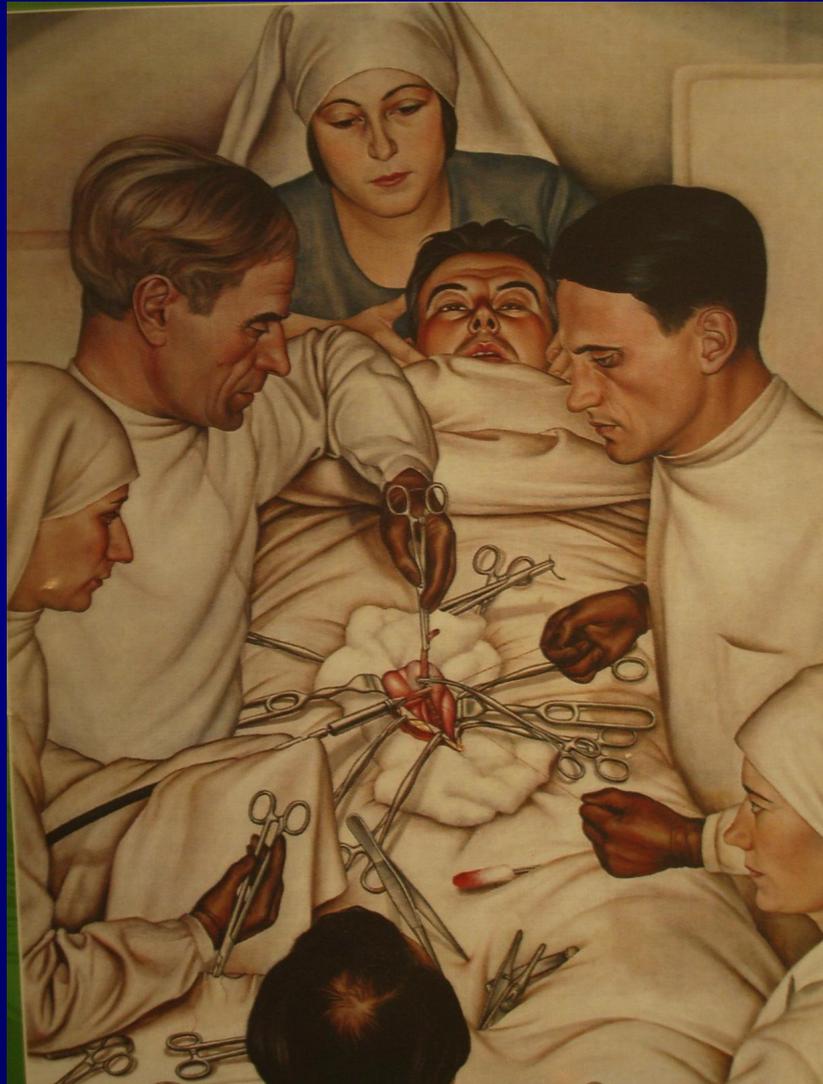
маркер	рекомендации по применению
<p data-bbox="54 479 602 591">Исследование белков ТС, ДПД, ТФ</p> <p data-bbox="54 602 591 714">(тимидинсинтетаза, (дигидропиримидиндегидрогеназа, тимидинфосфорилаза)</p> <p data-bbox="54 739 575 845">в качестве маркеров РТК</p>	<p data-bbox="641 476 1850 668">1а. Скрининг: ТС, ДПД, ТФ являются тканевыми маркерами, применяемыми для прогнозирования эффективности лечения РТК, и таким образом, не пригодны в качестве скринингового теста.</p> <p data-bbox="641 688 1761 825">1b. Определение прогноза заболевания: ни один из маркеров не рекомендуются для определения прогноза течения РТК</p> <p data-bbox="641 848 1688 1039">1с. Прогнозирование эффективности лечения: недостаточно данных, позволяющих рекомендовать определение этих маркеров для прогнозирования эффективности лечения</p> <p data-bbox="641 1059 1835 1196">1d. Оценка эффективности лечения: недостаточно данных, позволяющих рекомендовать определение этих маркеров для прогнозирования эффективности лечения</p>

Молекулярно-биологические маркеры при раке ТОЛСТОЙ КИШКИ (Кушлинский Н.Е., Делекторская В.В.)

- E-кадхерин(↓), β-катенин(↑) – маркеры межклеточной адгезии – увеличение в 2,5-3 раза вероятности метастазирования в печень в течение первых 3 лет после операции
- MMP-2, MMP-9 - матриксные металлопротеазы – приводят к разрушению внутриклеточного матрикса и клеточных базальных мембран
- p16 – цитоплазматический белок-супрессор метастазирования
- p53 – ядерный белок гена-онкосупрессора p53

3-летняя безрецидивная выживаемость составила: 19% при одновременно неблагоприятных, 72% при благоприятных и 63% при различающихся уровнях указанных белков

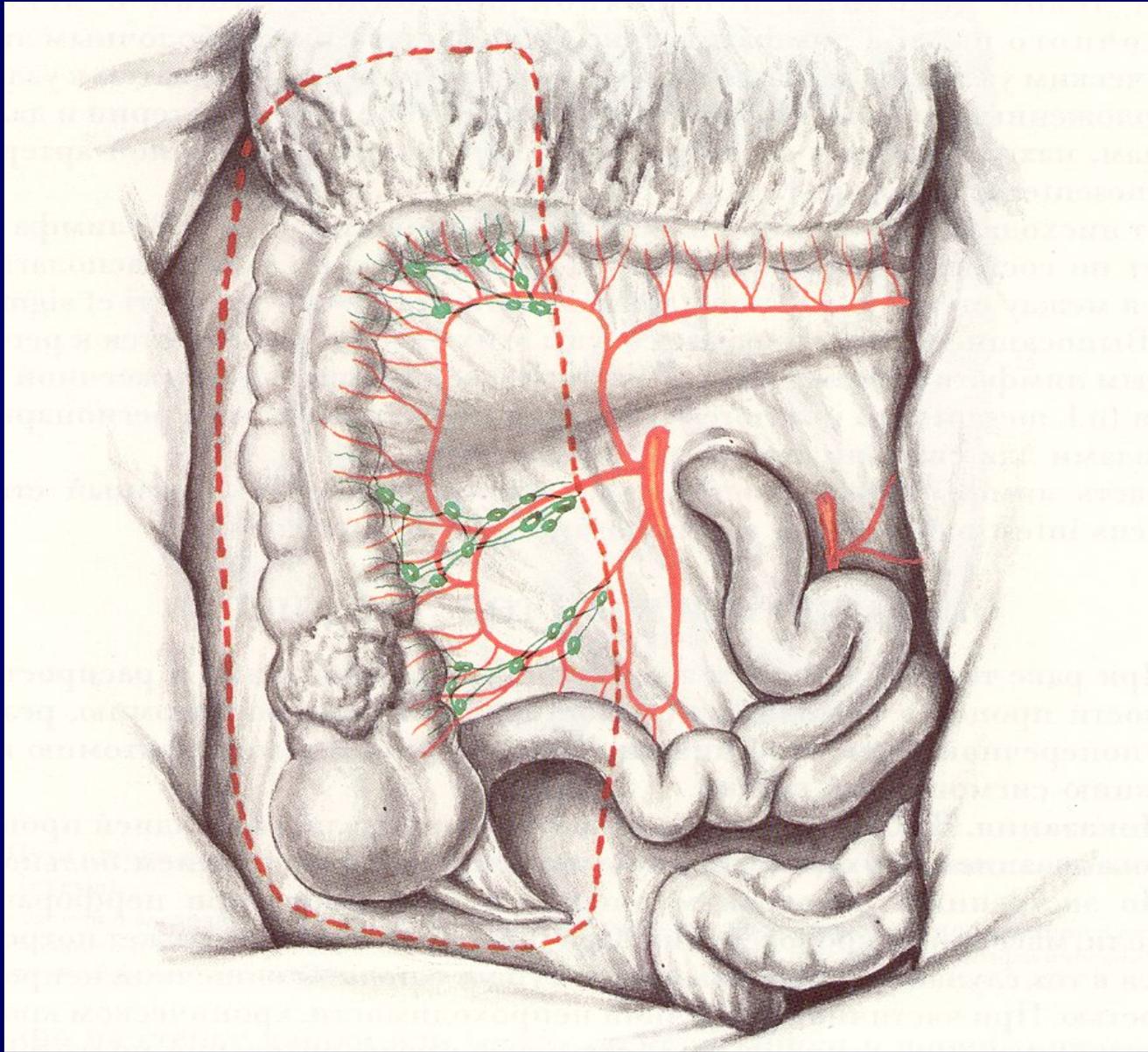
История развития хирургического метода лечения РТК

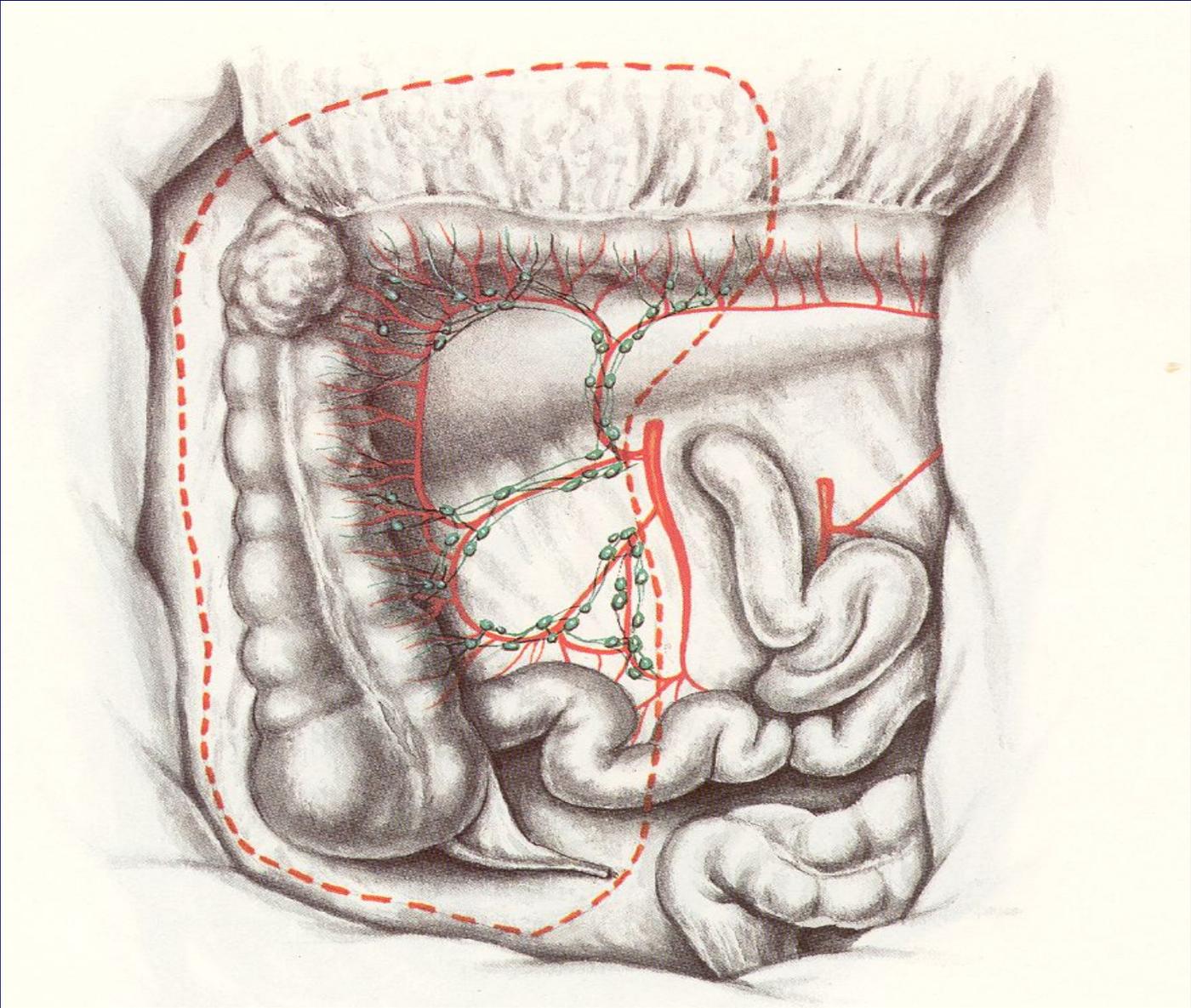


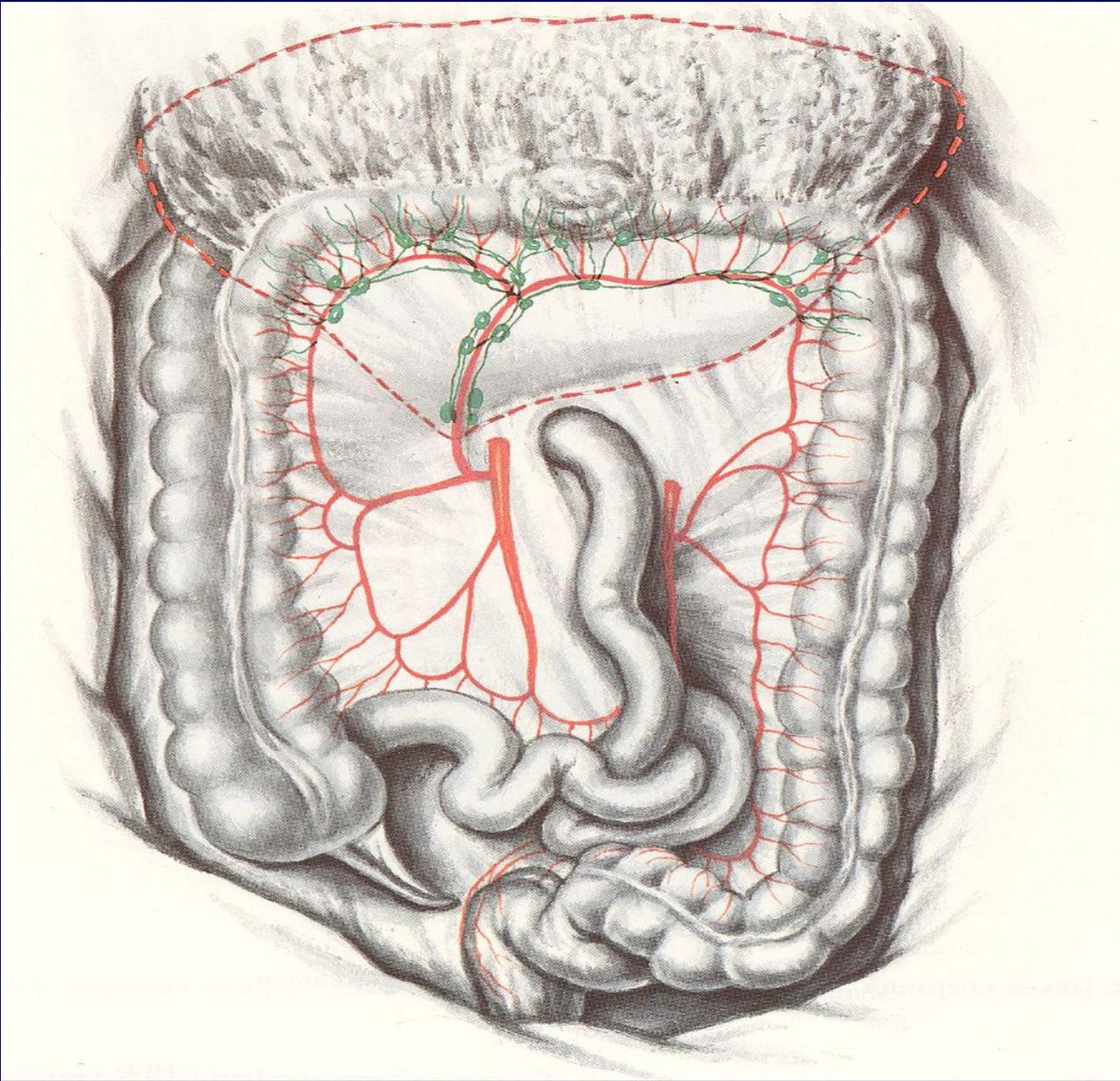
- **Lisfranc(1826)** – ампутация прямой кишки из промежностного доступа с подшиванием слизистой к краям раны
- **Kraske(1885)** – резекция прямой кишки из промежностно -крестцового доступа (с резекций крестца и копчика)
- **Quenu(1886)-Miles(1908)** – обоснование методики БПЭ
- **Billroth(1879)** – резекция кишки с ушиванием и погружением в брюшную полость периферического участка, центральный конец выведен в лапаротомную рану
- **Marschall(1882)** –резекция + колостома в левой подвздошной области
- **Mikulicz(1903)** – резекция кишки + двуствольная колостома
- **Hartmann(1920)** – резекция сигмовидной кишки с ушиванием и погружением под брюшину дистального участка + колостома
- **Vabcock(1939)** – низведение (протягивание) мобилизованной ТК через сфинктер с отсечением избытка через 10 дней (брюшно-анальная резекция)
- **Л.М.Нисневич(1947)** – демукозация слизистой заднепроходного канала
- **Dixon(1940)** – чрезбрюшная (передняя) резекция прямой кишки
- **Астафьев Г.В.соав.(1957)** – первый в мире аппарат для механического шва кишок (СК) (Каншин Н.Н.соав.1975 – аппарат компрессионного анастомоза - АКА)

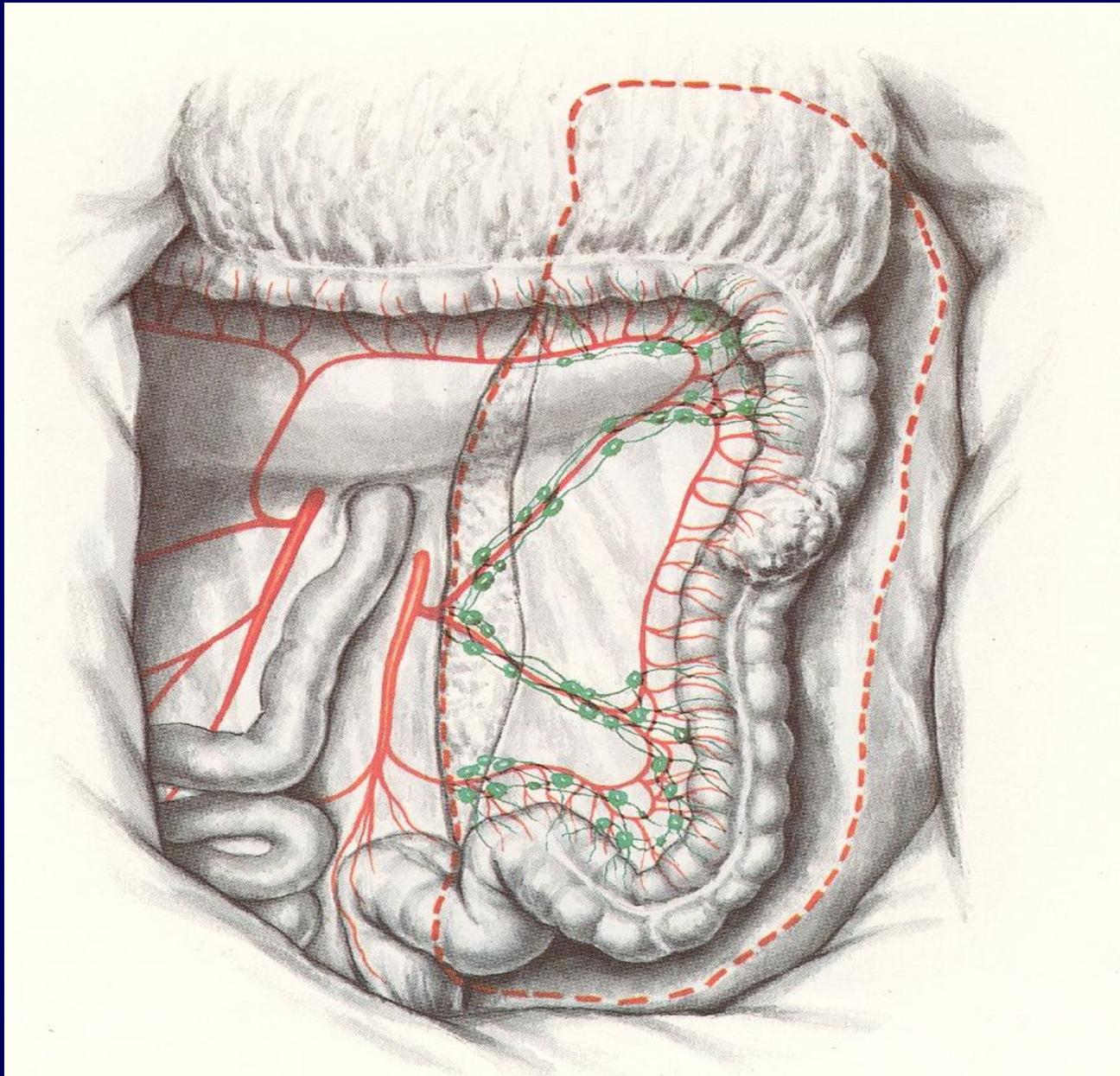
Хирургия рака толстой кишки

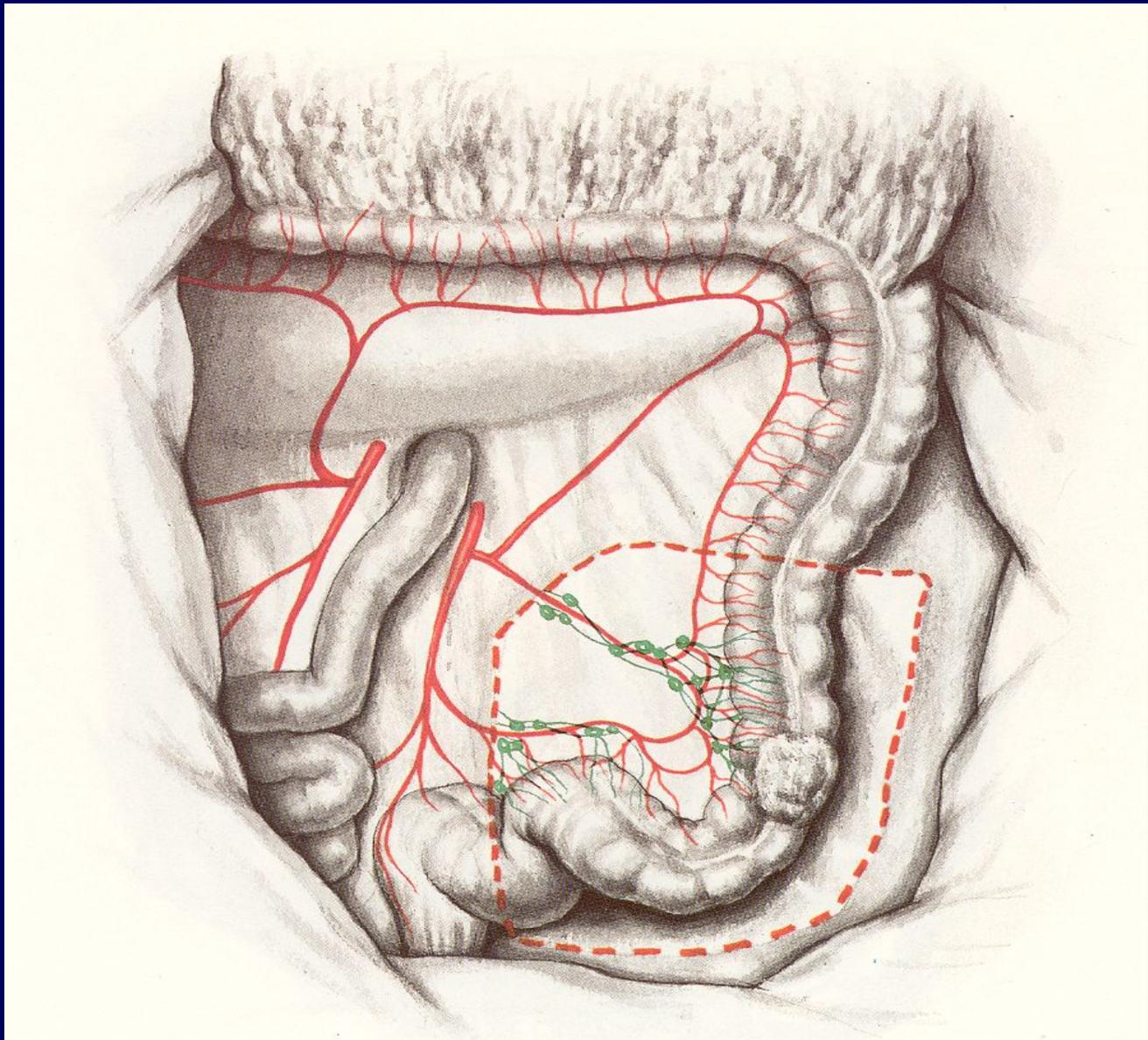
1. Улучшение отдаленных результатов хирургического метода с использованием комбинированных и комплексных методов лечения
2. Увеличение объема операций (эвисцерации малого таза, лимфодиссекции, удаление метастазов)
3. Расширение показаний к выполнению сфинктерсохраняющих операций при раке прямой кишки
4. Выполнение паллиативных операций



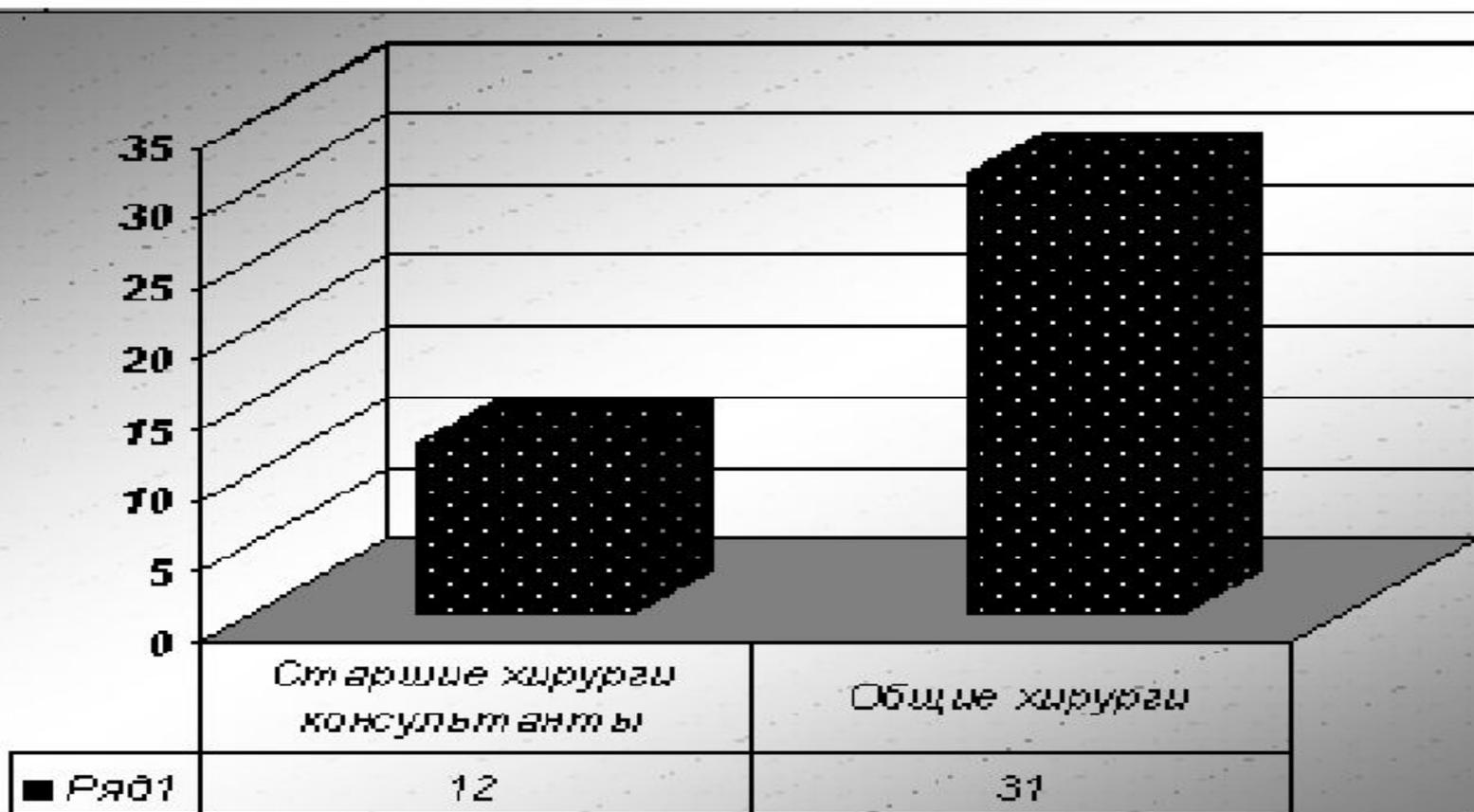








Послеоперационная летальность в зависимости от квалификации хирурга (L.Fielding and al.)



Сколько л/узлов мы должны исследовать при оперативном лечении КРР?

(C. Wittekind, Inst. fur Patologie UKL, Barcelona, 2007)

- Большое количество удаленных и исследованных л/узлов повышает точность диагностики:

< 5 л/узлов – 21%

12-20 л/узлов – 41%

> 20 л/узлов – 48% → N+ = III стадия

Сколько л/узлов мы должны исследовать при оперативном лечения КРР?

(C. Wittekind, Inst. fur Patologie UKL, Barcelona, 2007)

- Количество исследованных л/узлов коррелирует с общей выживаемостью больных КРР pT1-pT2 No
- 8 – летняя выживаемость:
 - > 30 л/узлов – 92%
 - < 30 л/узлов – 72%

Общая 5-летняя выживаемость больных КРР в зависимости от количества исследованных л/узлов
(Voyer et al., JCO 2003)

- pNo 1-10 73%
 11-20 80%
 > 20 87%
- pN1 1-10 67%
 11-40 74%
 > 40 90%
- pN2 1-35 43%
 > 35 71%

Распределение больных раком прямой кишки по методам лечения (РФ, 2004)

- Хирургическое – 65,2%
- Комбинированное – 31,4
- Лучевая терапия – 2,5%
- Лекарственное лечение – 0,4%
- Химиолучевое лечение – 0,5%

Виды операций при раке прямой кишки

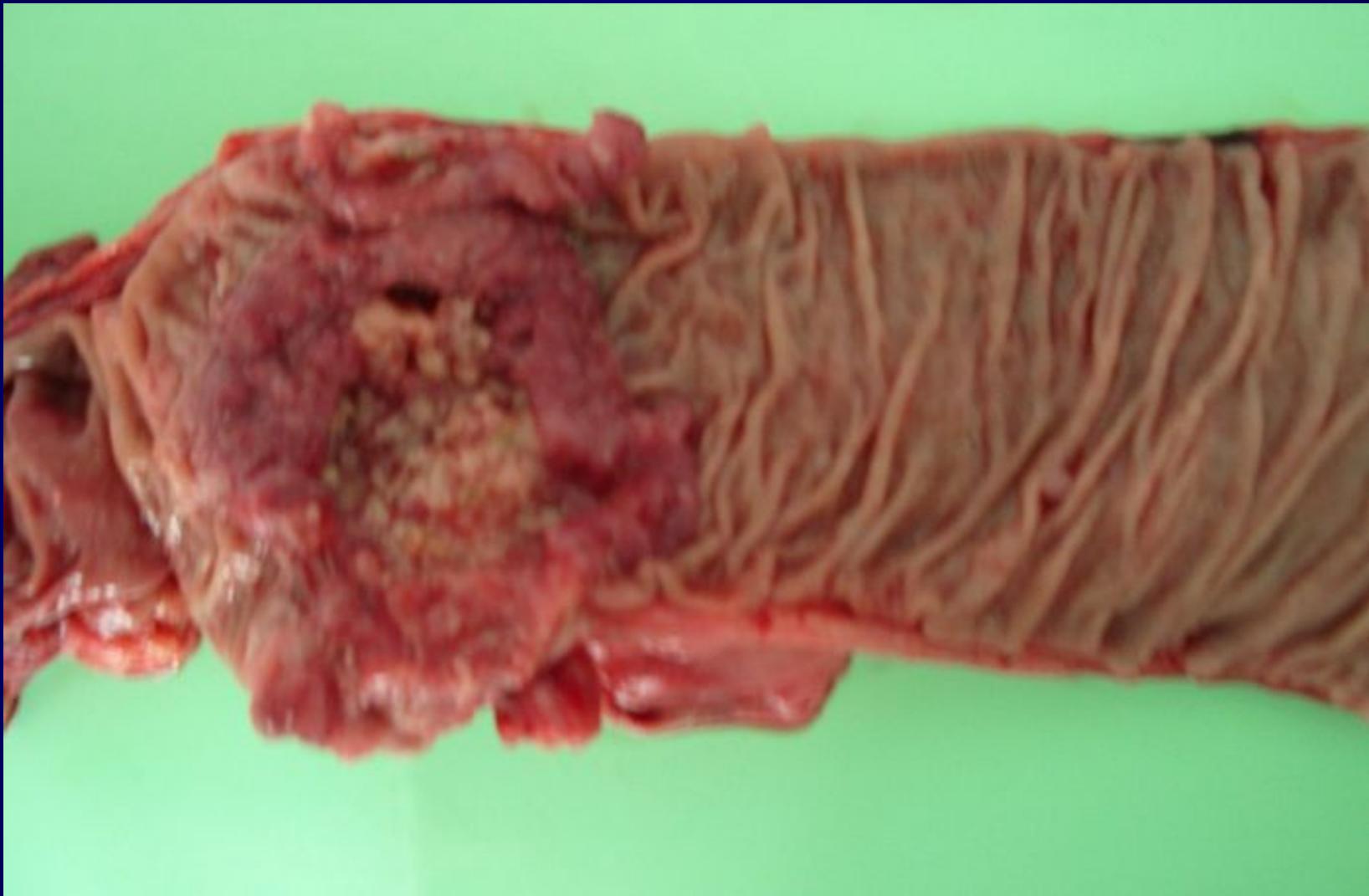
КИШКИ

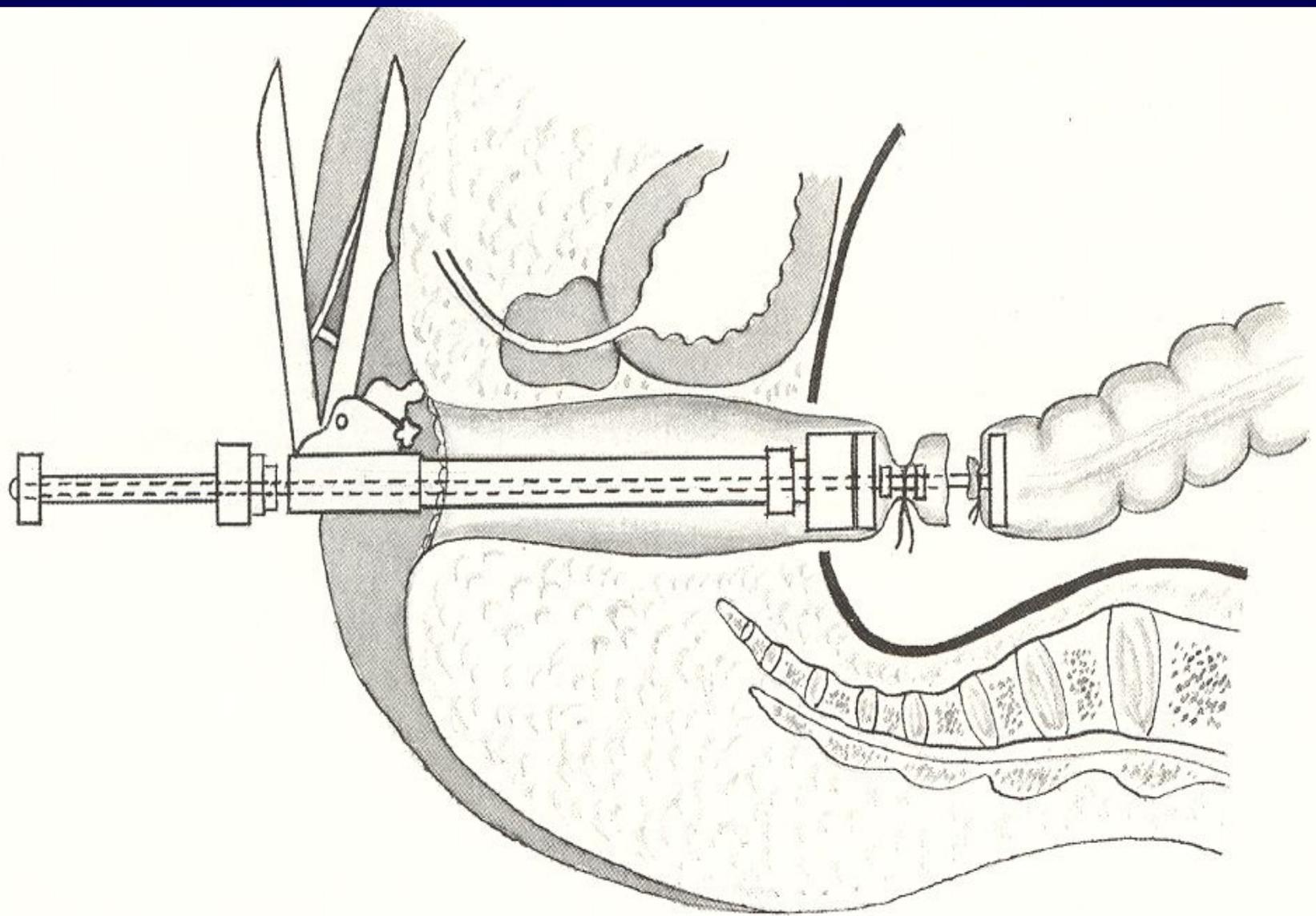
1. Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки (25%)
2. Чрезбрюшная (передняя) резекция прямой кишки (45-50%)
3. Брюшно-анальная резекция прямой кишки (20-25%)
4. Операция Hartmann (5%)
5. Экономные операции – при размерах опухоли 1-4 см, расположенных на расстоянии 3-10 см от заднего прохода (трансанальное иссечение скальпелем, электроножом, лазером, криодеструкция, эндоскопическая коагуляция)

Выбор метода хирургического лечения больных раком прямой кишки

1. Чрезбрюшная резекция прямой кишки выполняется при локализации опухоли не ниже 8 см от анального кольца
2. Брюшно-анальная резекция прямой кишки с демукозацией слизистой анального канала и формированием колоанального анастомоза могут осуществляться у больных с локализацией опухоли на расстоянии 6 см и выше от аноректальной линии
3. Операция Hartmann выполняется у пациентов пожилого и старческого возраста, с сопутствующей патологией, при наличии непроходимости, распадающейся опухоли, отдаленных метастазов с локализацией процесса не ниже 8 см от ануса
4. Брюшно-промежностная экстирпация ПК выполняется при локализации опухоли в анальном канале, при нижеампулярных раках, а также при возникновении интраоперационных осложнений

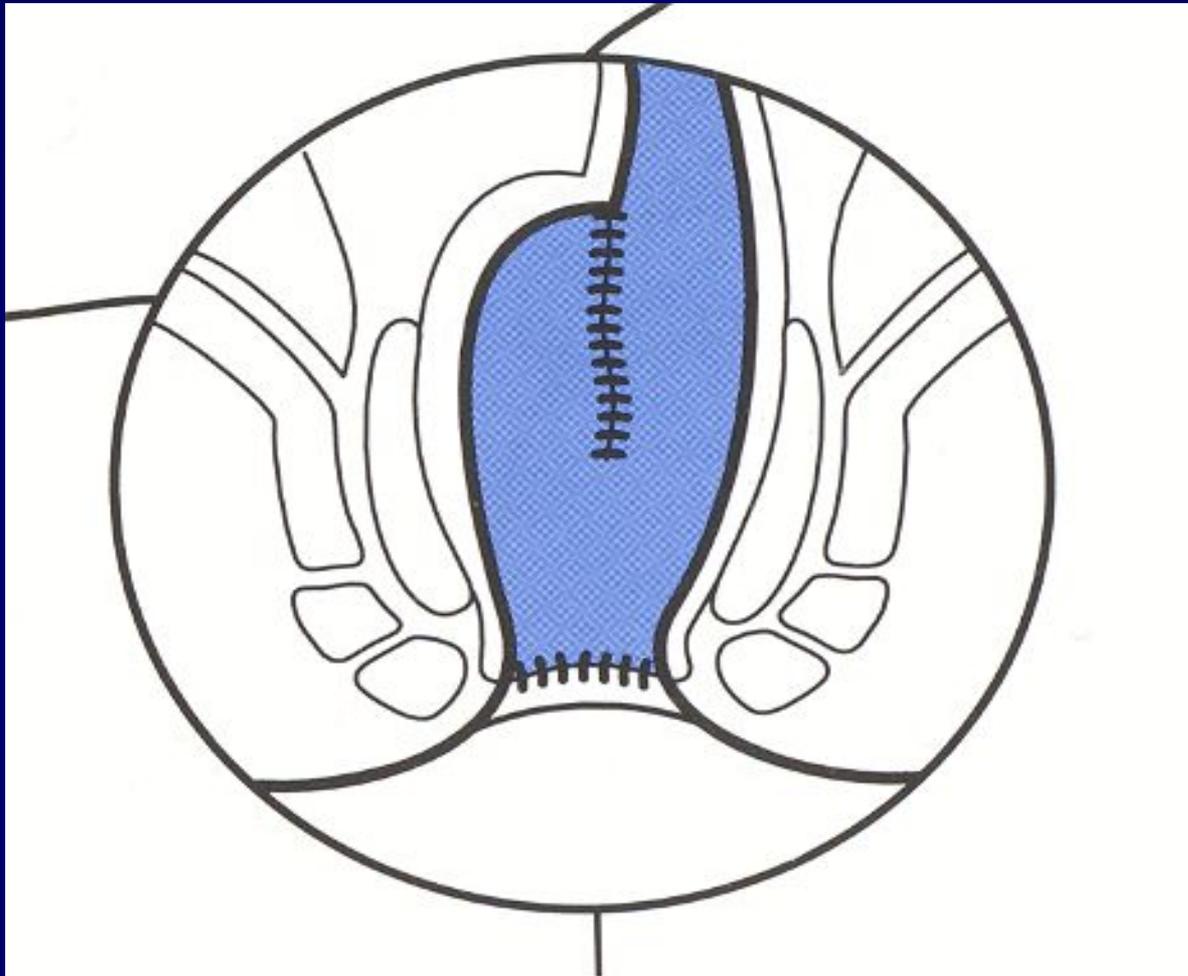






Синдром низкой передней резекции

- ❖ Функциональные расстройства при длине культи прямой кишки менее 5 см:
 - Частые (до 6 раз в сутки) акты дефекации
 - Многомоментное, длительное, неполное опорожнение кишечника
 - Императивные позывы на дефекацию
 - Явления анальной инконтиненции
- ❖ Lazorthes и Parc (1986) предложили, с целью восстановления резервуарной функции утраченной прямой кишки, создание тазового толстокишечного резервуара из двух петель низведенной кишки в форме буквы «J»



ileo-anal J-pouch

Пути лимфогенного метастазирования при РПК

□ Восходящий путь метастазирования (60%)

- N1 – вдоль верхней прямокишечной артерии (22-51%)
- N2 – по ходу основного ствола - промежуточные (16-18%)
- N3 – у места отхождения нижней брыжеечной артерии от аорты – главные или апикальные (3-7%)

□ Латеральный путь метастазирования (8-11%)

- N1 – вдоль верхней, средней прямых артерий (15-30%)
- N2 – по ходу внутренней подвздошной артерии (5-9%)
- N3 – поражение запирательных лимфоузлов (3-5%)

Сочетание восходящего и латерального пути метастазирования – 30%, нисходящий путь – 1%

Группы лимфатических узлов, удаляемые при различных типах лимфаденэктомий

Лимфаденэктомия	Восходящий путь	Латеральный путь
Ограниченная	N1,N2	N1
Стандартная	N1,N2,N3	N1,N2
Расширенная	N1,N2,N3	N1,N2,N3

- До 55% пораженных метастазами лимфатических узлов остаются невыявленными
- По мнению японских хирургов ограниченная ЛАЭ показана при ранних стадиях РПК, стандартная – при распространенном раке верхних отделов, расширенная – при распространенном раке нижних отделов прямой кишки

5-летняя выживаемость (%) после расширенных аорто-подвздошно-тазовых лимфодиссекций при РПК (Dukes B)

Автор, год	С-ЛАЭ	Р-ЛАЭ
Takahashi T., 1974-83	84,1	80,6
Takahashi T., 1984-88	100	87
Koyama Y., 1984	62,7	83,2
Hojo K., 1989	74	88
Moriya Y., 1997	-	79

5-летняя выживаемость (%) после расширенных аорто-подвздошно-тазовых лимфодиссекций при РПК (Dukes C)

Автор, год	С-ЛАЭ	Р-ЛАЭ
Takahashi T., 1974-83	64,7	51,1
Takahashi T., 1984-88	70,5	55,3
Koyama Y., 1984	30,8	52,5
Nojo K., 1989	43	61
Moriya Y., 1997	-	55

Результаты резекции печени по поводу метастазов с одновременным удалением опухоли прямой кишки

Автор	Число больных	Летальн. (%)	5 летняя выж. (%)
Александров В.Б.(2001)	35	-	14,3
Симонов Н.Н.(2001)	44	3,4	14,8
Zusborg P.(1995)	43	3,9	27,3
Bredley A.(1999)	32	-	16

Результаты хирургического лечения метастазов РТК в печень

Автор	Число больных	Летальн. (%)	5 летняя выж. (%)
Патютко Ю.И.	25	-	27,3
Nakamura S.(1999)	79	-	49
Seifert J.(2000)	120	5,8	31
Bolton J.(2000)	166	9,1	37
Yamada H.(2001)	94	0	45,5
Scheele J.(2001)	516	8,3	38

Результаты резекций легких по поводу отдаленных метастазов РПК

Автор	Число больных	Лет. (%)	выживаемость	
			1 год	5 лет
Bayron O.(1999)	38	2,6	89%	35,2%
Норуела С.(1999)	15	-	-	48%

Алгоритм выбора метода лечения рака прямой кишки

• Рак ректосигмоидного и в/а отдела ПК

-при локализованном опухолевом процессе (размеры опухоли до 5 см) и отсутствии поражения регионарных л/у хирургическое лечение в объеме чрезбрюшной резекции является методом выбора

-при размерах опухоли более 5 см и подозрении на метастазы в л/у показана неоадьювантная ЛТ

• Рак с/а отдела прямой кишки

-методом выбора является комбинированное лечение с предоперационной ЛТ, особенно при планировании сфинктерсохраняющих операций

• Рак н/а отдела прямой кишки

-при любой степени местного распространения опухолевого процесса показана предоперационная термолучевая терапия

Рецидивы РТК

I. По степени распространенности:

Локальный

Локальный с отдаленными метастазами

II. По локализации рецидива:

Внекишечный (в клетчатке таза, промежности т.д.)

Внутрикишечный (в зоне анастомоза, в культе)

III. По времени появления:

Рест-рецидив - в первые 6 месяцев (из не полностью удаленного опухолевого очага)

Ранние рецидивы – до 2 лет (80-90% всех рецидивов)

Поздние рецидивы – после 2 лет

IV. По клиническому течению:

Неосложненные

Осложненные

Рецидивы рака ободочной кишки

- Частота рецидивов 8-35%
- У 60% больных рецидивы возникали по линии межкишечного анастомоза, у 40% - внекишечно (после левосторонней гемиколэктомии - 60% внекишечных рецидивов)
- После резекции сигмы – 18%, после левосторонней гемиколэктомии – 10%, правосторонней гемиколэктомии -5%
- Расстояние границы резекции от края опухоли
 - До 2 см – рецидивы возникали у 25% больных
 - От 2 до 5 см – 16%
 - Более 5 см – 6%

Клиника, диагностика и лечение рецидивов рака ободочной кишки

- **Основные клинические проявления** — патологические выделения, болевой синдром, возникающий после длительного светлого промежутка, ухудшение общего состояния, пальпируемая опухоль (50%)
- **Диагностика** — ирригоскопия (информативность при внутрикишечной локализации 75%, при внекишечной — 30%), колоноскопия, УЗТ. КТ брюшной полости, определение уровня РЭА
- **Лечение** — хирургическое (50% радикальных операций), 20% - комбинированные операции, 5-летняя выживаемость — 30%. При химиолучевом лечении средняя продолжительность жизни — 12 мес

Лечение рецидивов РПК

- Хирургическое лечение – радикальную операцию удается выполнить у 15-20% больных, 5-летняя выживаемость от 14 до 45%
- Проведение предоперационной лучевой терапии позволяет выполнить операцию у 20-30% первично неоперабельных больных

Результаты рандомизированного исследования
адьювантного лечения больных раком
ободочной кишки (Dukes' C)
(Moertel, 1990)

	Контроль	Левамизол	5-ФУ+ЛМ
Число больных	315	310	304
Рецидивы	49%	48%	34%
5-летняя выживаемость	58%	57%	71%

Адьювантная терапия больных раком ободочной кишки по схеме 5-ФУ+ЛМ

Схема лечения:

- 5-ФУ 450 мг/м² в/в 5 дней, после 28 дневного интервала - 450 мг/м² в/в еженедельно в течение 11 месяцев
- Левамизол (декарис) 150 мг/сутки в течение 3 дней каждые 2 недели в течение 12 месяцев

Применение комбинации 5-ФУ+ЛМ у больных раком ободочной кишки N+ снижает риск развития рецидива на 40%, риск смерти – на 33%, повышает 5-летнюю выживаемость на 12-15% по сравнению в контролем

Адьювантная терапия больных раком ободочной кишки по схеме 5-ФУ+ЛВ

Схема лечения:

- Лейковорин 20 мг/м^2 в/в с1 по 5 дни
- 5-ФУ 425 мг/м^2 в/в струйно с 1 по 5 дни, сразу после лейковорина

Проводится 6 курсов с интервалом в 4 недели

Комбинация 5-ФУ+ЛВ у больных раком ободочной кишки N+ снижает риск развития рецидива заболевания на 35%, риск смерти – на 22%, повышает 5-летнюю выживаемость на 11%

Адьювантная терапия больных раком ободочной кишки

- **Капецитабин** (исследование X-АСТ, Cassidy J, 2004)
2500 мг /м²/сут 1-14 дни, 7 дней перерыв – 8 курсов
- Рекомендации ESMO (2006) – инфузии 5-ФУ с или без добавления оксалиплатина. Капецитабин, как минимум также эффективен, как и болюсный 5-ФУ

FULV vs FLOX при раке ободочной кишки II-III (NSABP C-07, n = 2492, 2007)

1. Фторурацил 500 мг/м² в/в струйно раз в неделю 6 недель

Лейковорин 500 мг/м² 2-х часовая инфузия за 1 час до введения фторурацила – две недели перерыв, три 8-недельных цикла

2. + Оксалиплатин 85 мг/м² 1, 3, 5 недели 8-нед. Цикла

- 3- и 4- летняя бессобытийная выживаемость составила для FULV - 71,8 % и 67%, а для FLOX – 76,1% и 73,2% соответственно
- Доля больных без рецидива через 4 года составила 72,9% для FULV и 78,1% для FLOX

Показания к адьювантной терапии рака ободочной кишки

- **Абсолютные:**

Стадия Dukes' C

- **Относительные:**

Стадия Dukes' B2

Молодой возраст

Низкая дифференцировка опухоли

Исследовано менее 12 л/узлов

Неуверенность хирурга в радикальности операции

Повышение уровня РЭА выше нормы через 4 недели после операции

Современные рекомендации по адьювантному лечению больных операбельным раком ободочной кишки (Haller, ASCO, 1996)

Стадия по Dukes'	Лечение
A-B1	Операция + наблюдение
B2	Операция + наблюдение или ХТ
C	Операция + адьювантная ХТ

Результаты исследования GITSG (1986) у больных раком прямой кишки Dukes' B2-C

Проведенное адъювантное лечение	5-летняя выживаемость (%)
Не проводилось	44
Химиотерапия	50
Лучевая терапия	52
Химиолучевое лечение	59

Варианты адъювантного лечения больных раком прямой кишки Dukes' B2-C 1696 больных (Intergrup 0114, 1997)

	Недели 1-8	Недели 9-13	Недели 17-25
1	5-ФУ 500 мг/м ² 1-5 и 29-33 дни	ЛТ 50,4 - 54 Гр 5-ФУ 500 мг/м ² 57-59 и 85-87 дни	5-ФУ 500 мг/м ² 1-5 и 29-33 дни
2	5-ФУ 425 мг/м ² ЛВ 20 мг/м ² 1-5 и 29-33 дни	ЛТ 50,4 - 54 Гр 5-ФУ 400 + ЛВ 20 57-59 и 85-87 дни	5-ФУ 425 мг/м ² ЛВ 20 мг/м ² 1-5 и 29-33 дни
3	5-ФУ 425 мг/м ² 1-5 и 29-33 дни ЛМ 150 мг 3 дня/2н	ЛТ 50,4 - 54 Гр 5-ФУ 400 + ЛВ 20 57-59 и 85-87 дни	5-ФУ 425 мг/м ² 1-5 и 29-33 дни ЛМ 150 мг 3 дня/2н-4р
4	5-ФУ 425 мг/м ² ЛВ 20 мг/м ² (1-5 и 29-33) ЛМ 150 мг 3 дня/2н	ЛТ 50,4 – 54 Гр 5-ФУ 400 + ЛВ 20 57-59 и 85-87 дни	5-ФУ 425 мг/м ² ЛВ 20 мг/м ² (1-5 и 29-33) ЛМ 150 мг 3 дня/2н-4р

Показания к адьювантной химиолучевой терапии больных раком прямой кишки

- Стадия Dukes' C, возраст не старше 75 лет
- Стадия Dukes' B2, возраст не старше 75 лет, в лечебном учреждении с частотой развития местного рецидива более 15%
- Стадия Dukes' B2, возраст не старше 75 лет, в лечебном учреждении с частотой развития местного рецидива менее 15%, с высоким риском (наличие опухолевых клеток по краю резекции, перфорация во время операции, прорастание в соседние органы)

Мониторинг больных РТК после радикального лечения

Метод обследования	Частота
Врачебный осмотр	Каждые 3-4 месяца в течение 2 лет, раз в 6 месяцев – 3 года, затем ежегодно
УЗИ печени	Каждые 3-4 месяца в течение 2 лет, раз в 6 месяцев – 3 года, затем ежегодно
РЭА	Каждые 3-4 месяца в течение 2 лет, раз в 6 месяцев – 3 года, затем ежегодно
Колоноскопия (ирригоскопия)	Ежегодно (в случае высокого риска рецидива в области анастомоза каждые 6 месяцев в течение первых 2 лет)
Rg грудной клетки	Ежегодно
КТ, сцинтиграфия	В случае клинических показаний, а также повышении уровня РЭА

Влияние на результаты оперативного лечения больных КРР (II-III ст) различных видов п/о наблюдения (F.Rodrigues et al., J.Clin.Oncol. V1,n1,p.1-8)

	1-2 года	3-5 лет
Интенсивное наблюдение (м.н. – 49 мес., 127 б-х) Клиническая оценка Лаборат. исследования КТ/ УЗТ брюшной полости Рентгенография гр. клетки Колоноскопия	Каждые 3 мес. Каждые 3 мес. Каждые 6 мес. Ежегодно Ежегодно	Каждые 6 мес. Каждые 6 мес. Ежегодно Ежегодно Ежегодно
Простое наблюдение (м.н. – 45 мес., 132 б-х) Клиническая оценка Лаборат. исследования Колоноскопия (семейный НКРР, синхронный КРР)	Каждые 3 мес. Каждые 3 мес. Первый год	Каждые 6 мес. Каждые 6 мес. Третий год

Лаб. исслед. – клинич.анализ крови, РЭА(до 4,6 нг/мл), пробы печени
 Стоимость – инт.набл.- 300 315 евро, простое набл. – 188.630 евро

Влияние на результаты оперативного лечения больных КРР (II-III ст) различных видов п/о наблюдения (F.Rodrigues et al., J.Clin.Oncol. V1,n1,p.1-8)

Критерии оценки	Интенсивное наблюдение	Простое наблюдение
Общая выживаемость	74 мес.	70 мес.
ОВ - II стадия	81,6 мес.	71 мес.
III стадия	66 мес.	62 мес.
ОВ – рак прямой кишки	84 мес.	67 мес.
Частота рецидивов (все больные)	27%	26%
Операбельные рецидивы (все б-е)	51%	29%
Операбельные рецидивы – II – III ст.	73%-35%	20%-37%
Операбельные рецидивы РПК	80%	20%

Затраты на удаление рецидива – ИН – 16 700 евро, ПН – 18 900 евро

Благодарю за внимание

