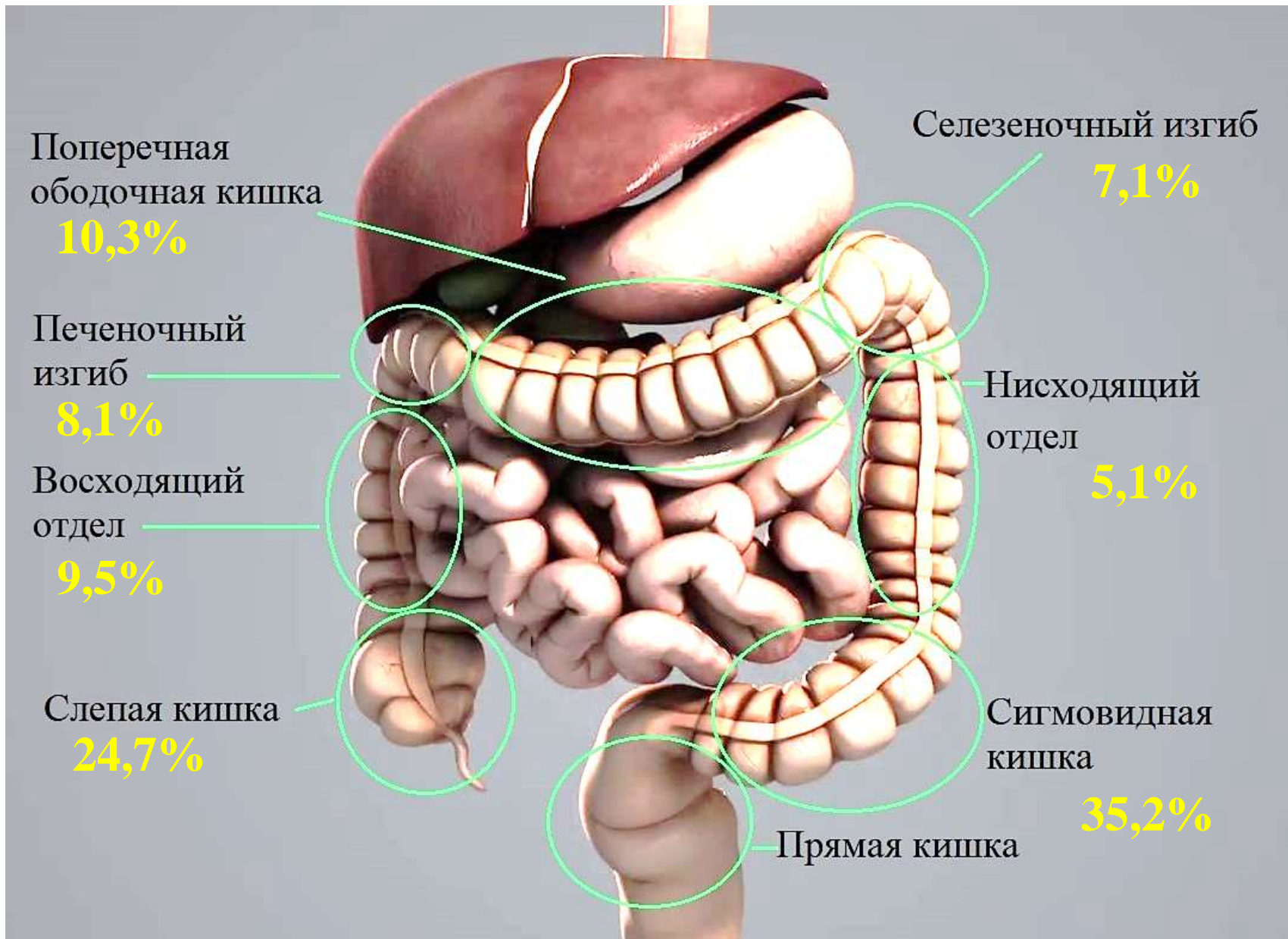


Рак ободочной кишки (C18)

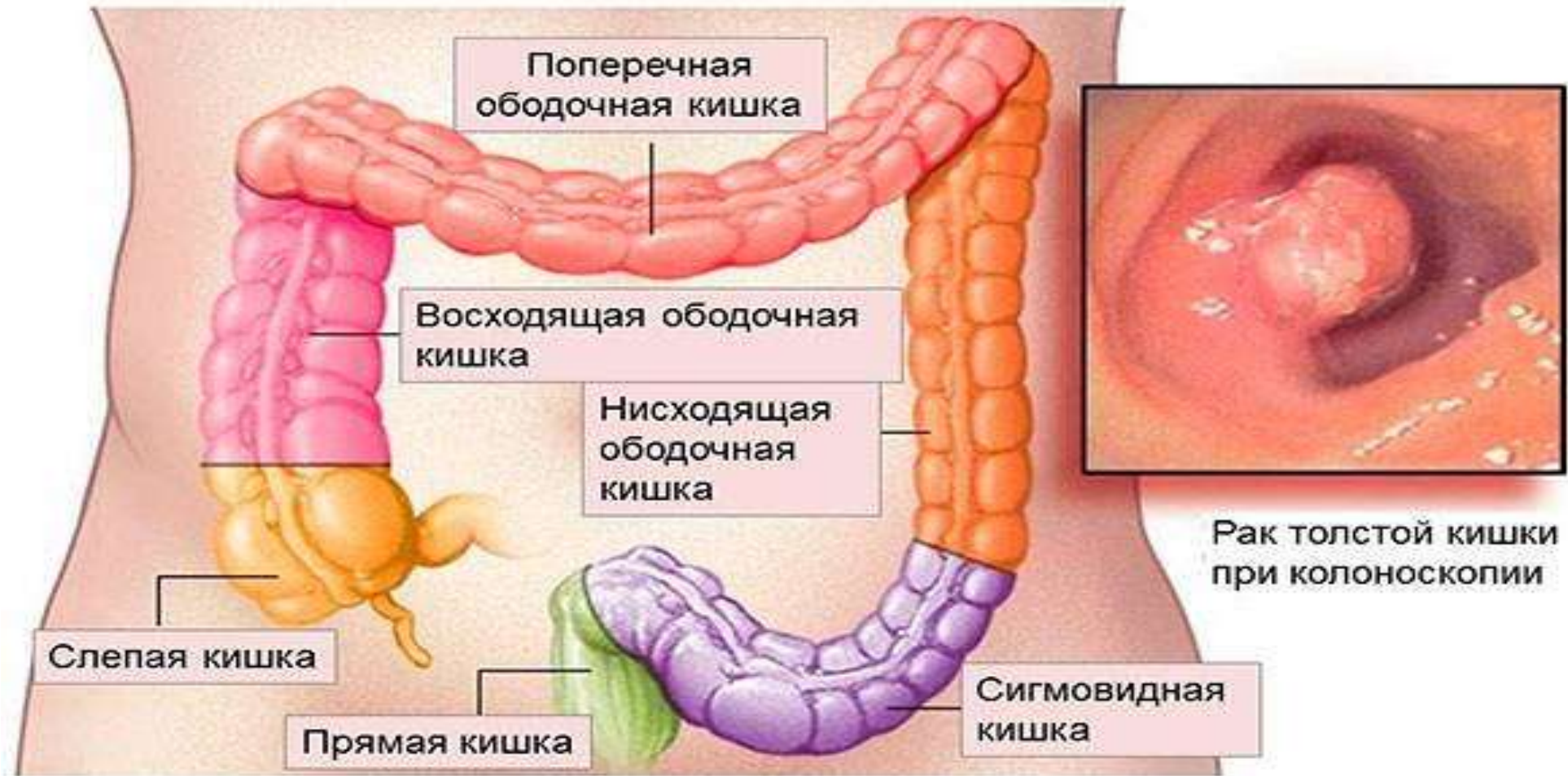
Образовательные семинары для врачей общей лечебной сети



I. Анатомия: основные понятия



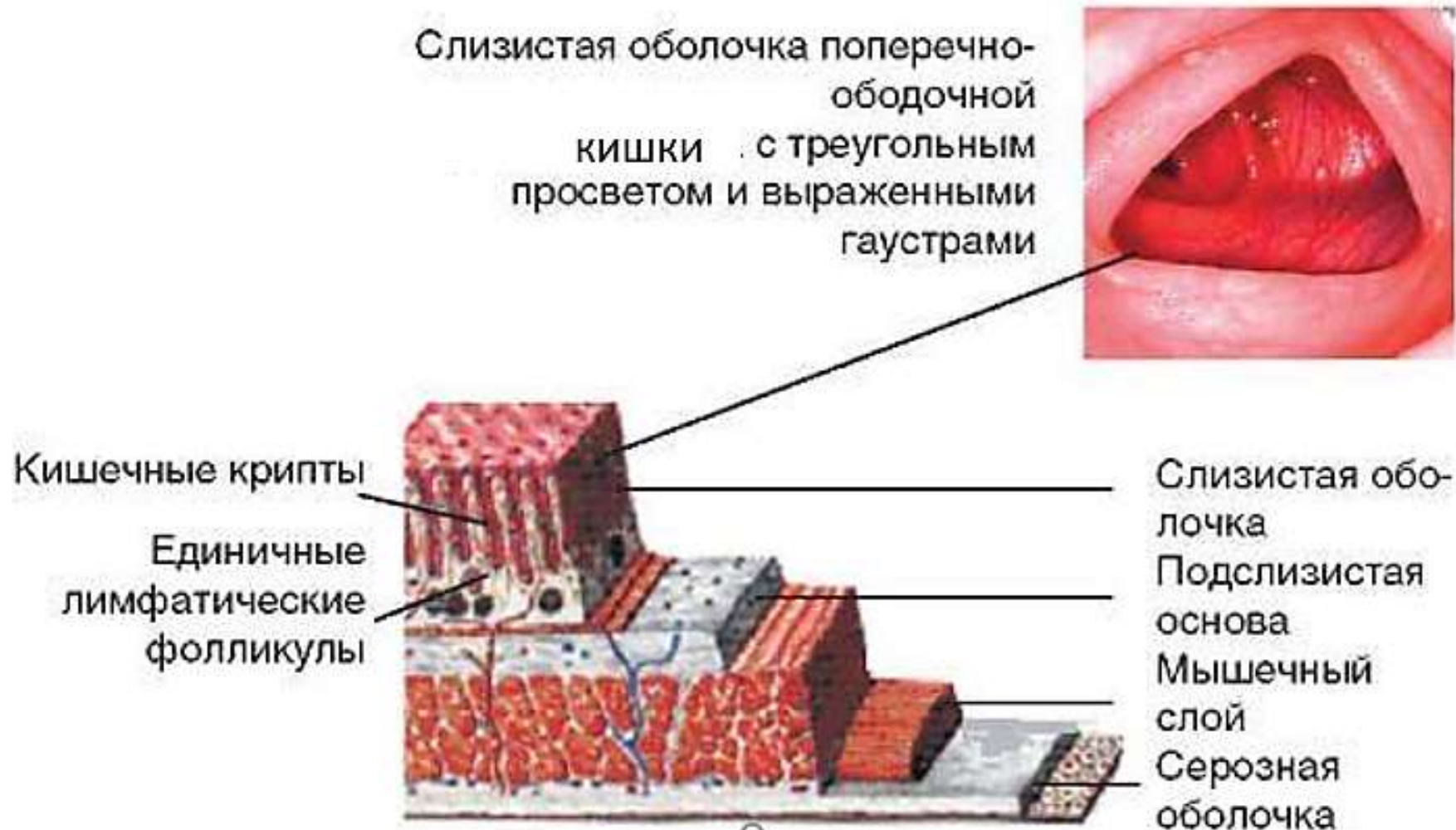
Функции толстого кишечника



- Формирование каловых масс
- Всасывание воды
- Окончательное расщепление белков
- Микробиологический синтез витаминов

1. Определение рака ободочной кишки

Рак ободочной кишки и ректосигмоидного отдела – злокачественная опухоль, исходящая из слизистой оболочки толстой кишки.



2. Этиология и патогенез

- У **3–5 %** пациентов развитие рака ободочной кишки связано с наличием известных наследственных синдромов, наиболее распространенные из которых – **синдром Линча**, **семейный аденоматоз толстой кишки** и **MutYH-ассоциированный полипоз**.

Наследственный РТК



Наследственный
Неполипозный Рак
Толстой Кишки – **ННПРТК** (синдром
Линча)

Семейный **А**деноматозный
Полипоз – **САП**

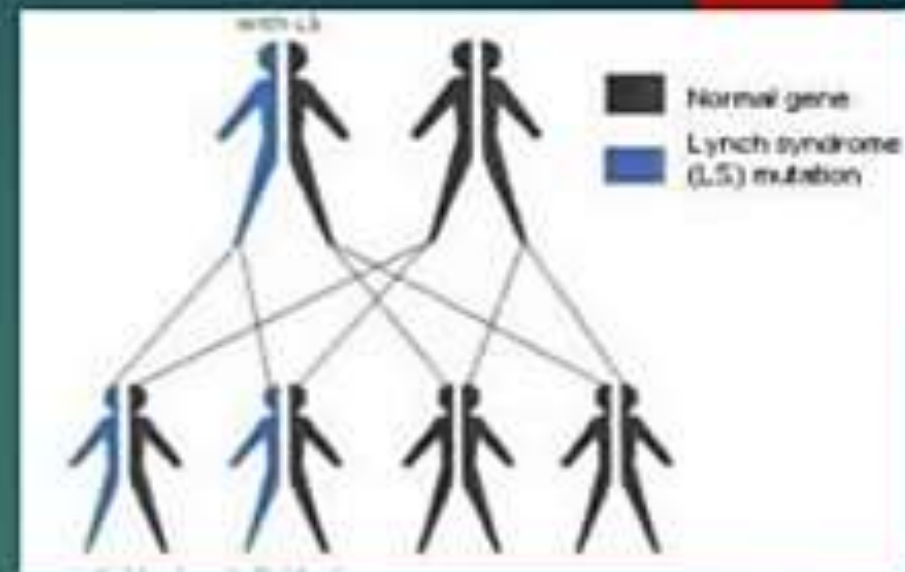
▶ **Синдром Линча** – генетически обусловленное заболевание, при котором наблюдается развитие злокачественных опухолей

толстого кишечника

▶ Передается по аутосомно-доминантному типу

▶ Риск передачи патологии никоим

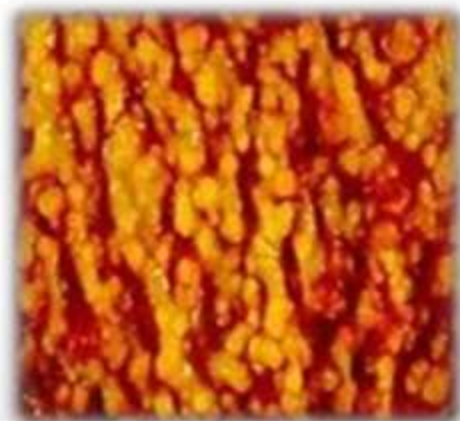
образом не зависит от пола родителя или ребенка

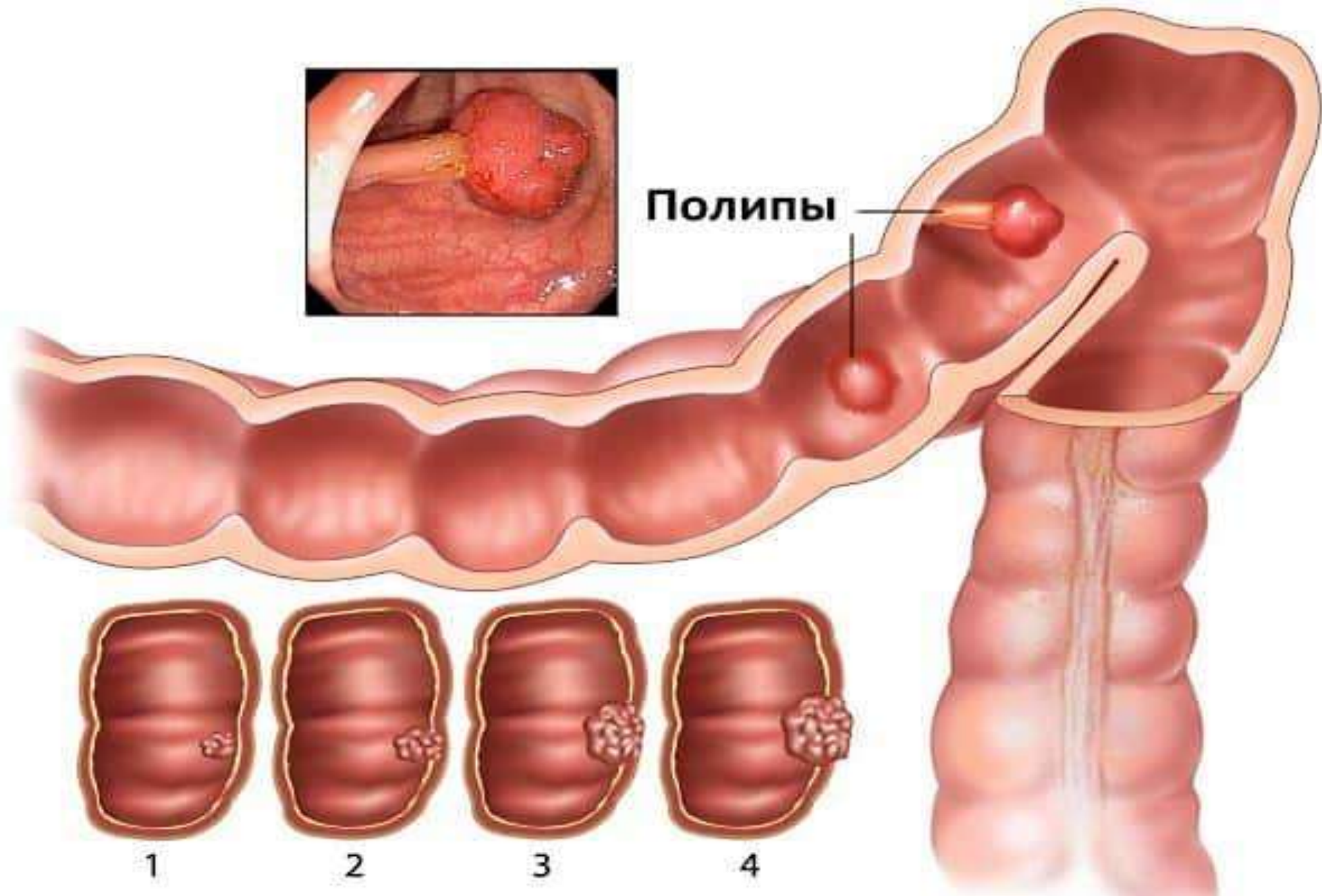


Генри Линч – выдающийся врач, внесший неоценимый вклад в клиническое описание наследственных опухолевых синдромов

Семейный аденоматоз толстой кишки

Аутосомно-доминантное заболевание, причиной которого является герминативная мутация в APC, приводящая к развитию множества аденоматозных полипов в толстой кишке и их прогрессии в колоректальный рак в молодом возрасте.

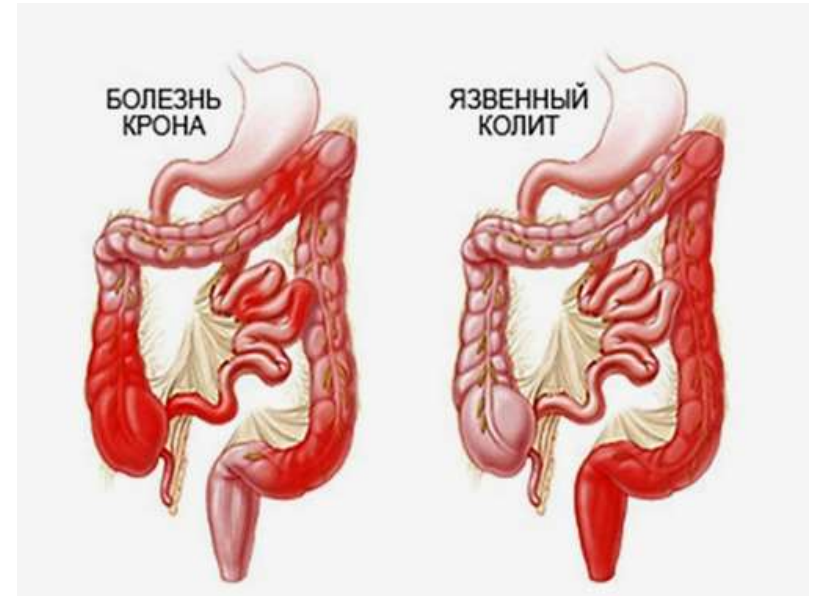




У остальных пациентов рак ободочной кишки и ректосигмоидного отдела носит спорадический характер.

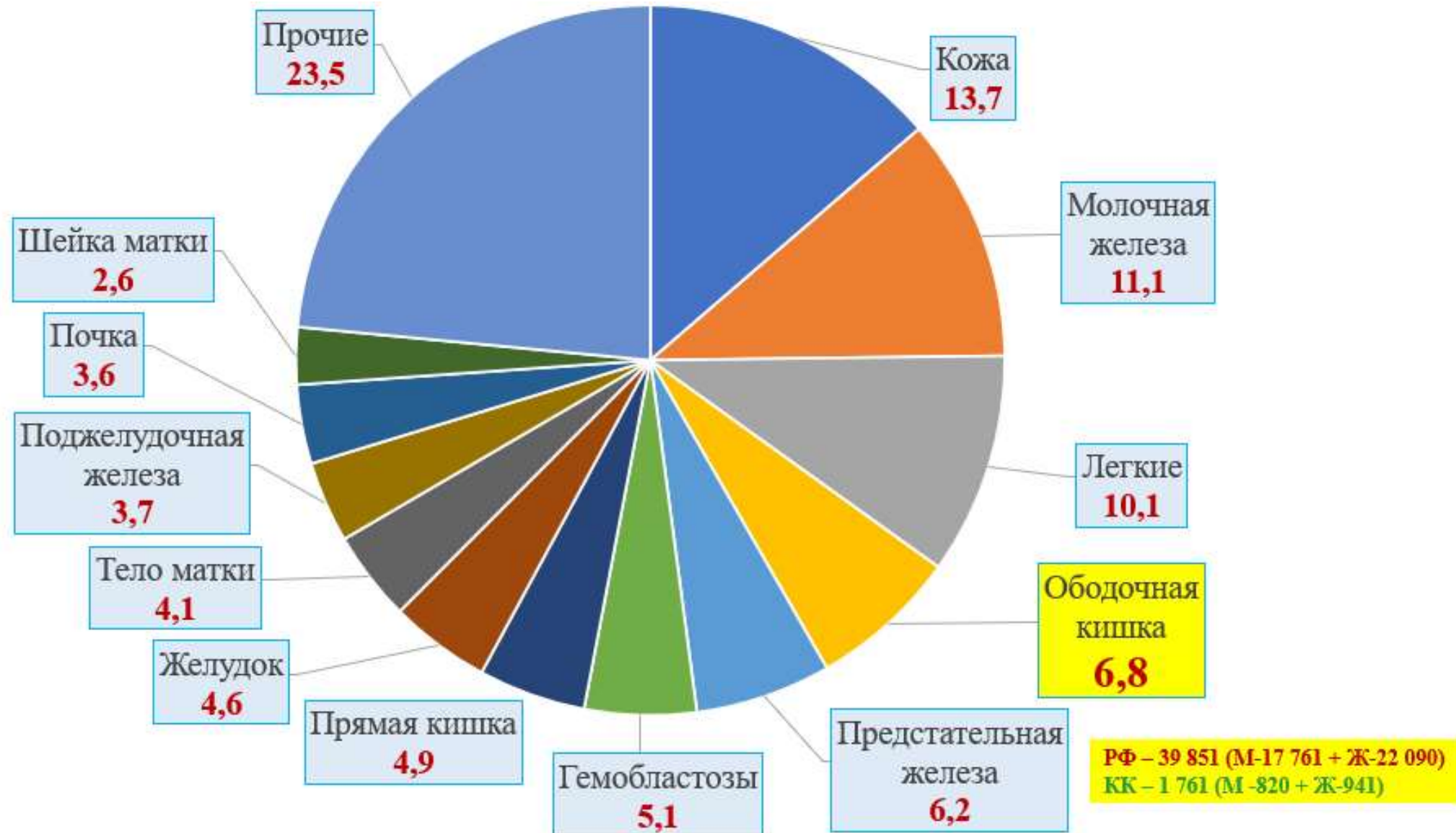
В качестве факторов риска развития данной патологии рассматриваются:

1. Хронические воспалительные заболевания толстой кишки (например, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона).
2. Курение.
3. Алкоголь.
4. Превалирование в рационе красного мяса.
5. Наличие сахарного диабета.
6. Ожирение или повышенный индекс массы тела.
7. Низкая физическая активность.

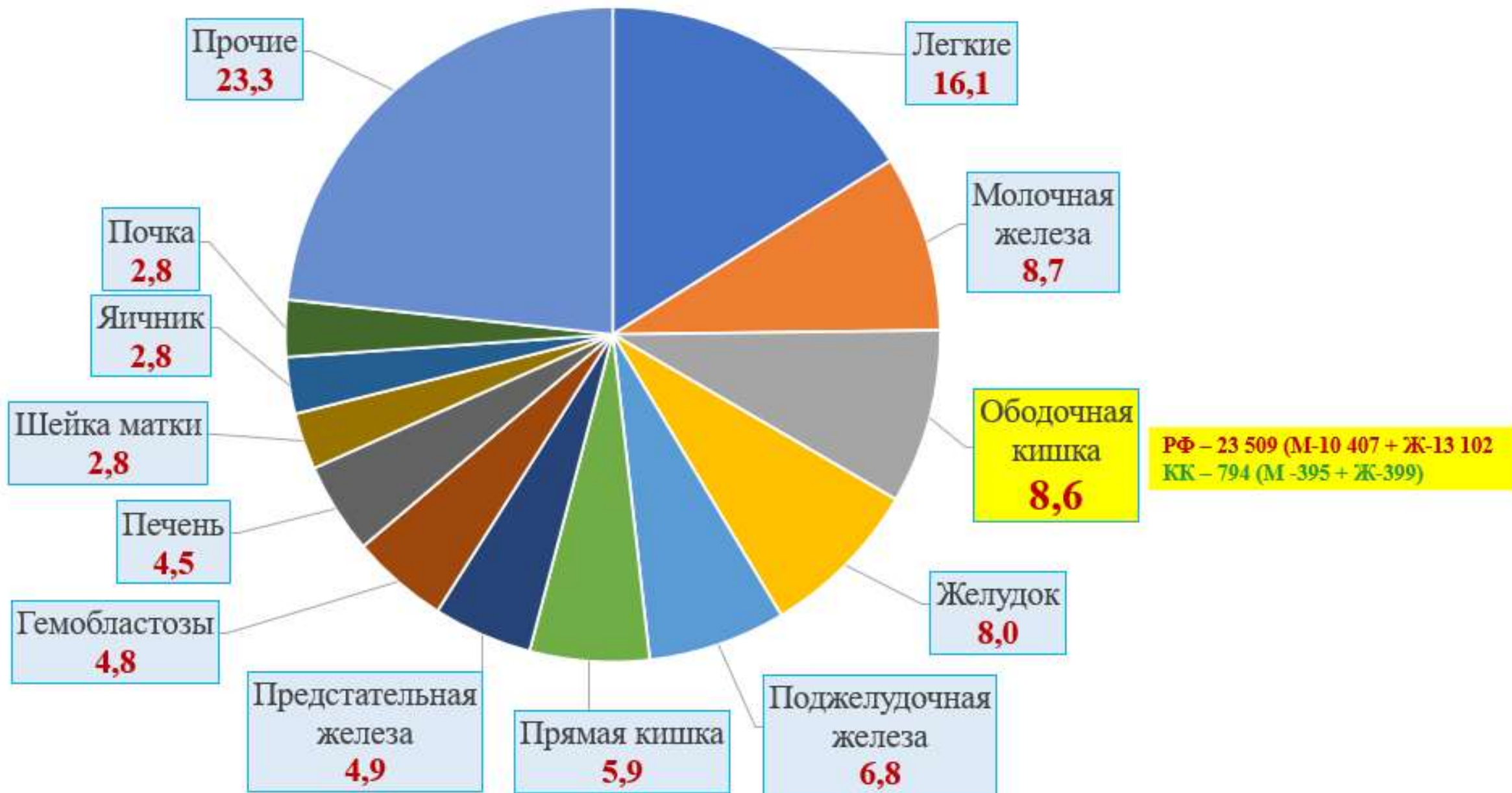


4. Эпидемиология рака ободочной кишки

Общая структура заболеваемости ЗНО населения Краснодарского края (%)

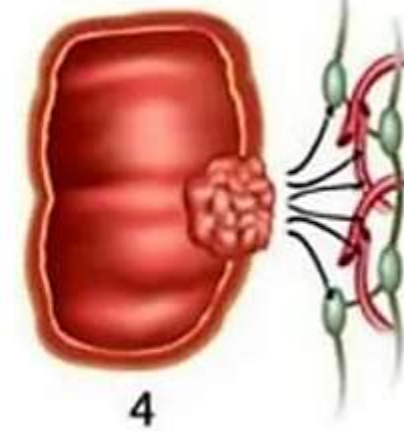


Общая структура смертности от ЗНО населения Краснодарского края (%)



Онкологические показатели рака ободочной кишки

Показатель	Российская Федерация	Краснодарский край
Заболеваемость (на 100 тыс. населения)	27,2	29,0
Смертность (на 100 тыс. населения)	16,1	15,3
Летальность на первом году с момента уст. диагноза, %	23,6	20,8
Пятилетняя выживаемость, %	55,0	34,3
Ранняя выявляемость (1-2 ст.,%)	39,0	51,8
Запущенность (4 ст.,%)	27,3	29,7

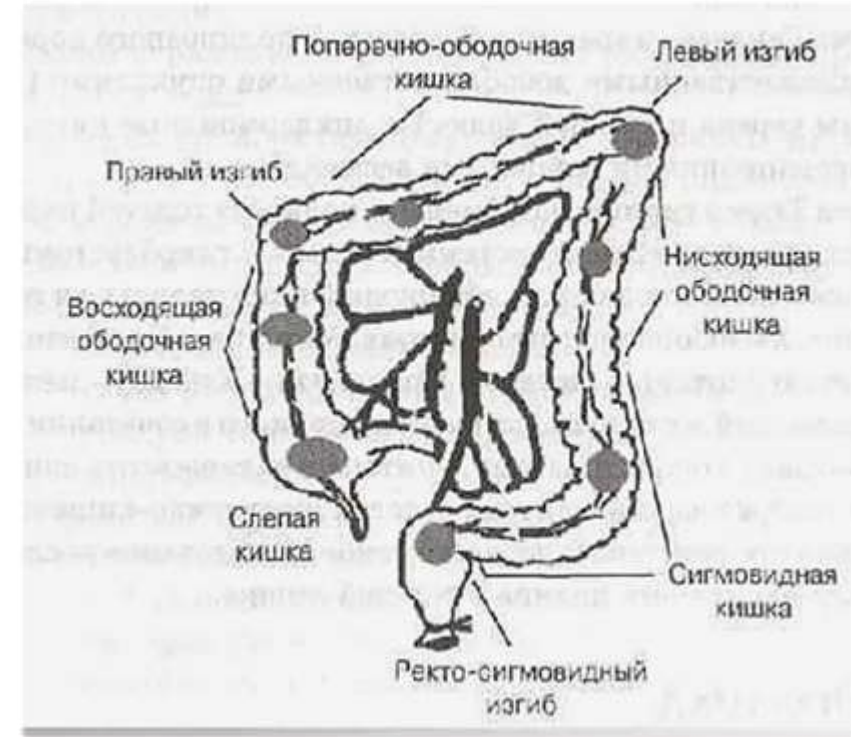


5. Особенности кодирования заболевания

Злокачественное новообразование ободочной кишки (C18):

- C18.0 Злокачественное новообразование слепой кишки
- C18.1 – Злокачественное новообразование червеобразного отростка
- C18.2 – Злокачественное новообразование восходящей ободочной кишки
- C18.3 – Злокачественное новообразование печеночного изгиба ободочной кишки
- C18.4 – Злокачественное новообразование поперечной ободочной кишки
- C18.5 – Злокачественное новообразование селезеночного изгиба ободочной кишки
- C18.6 – Злокачественное новообразование нисходящей ободочной кишки
- C18.7 – Злокачественное новообразование сигмовидной кишки
- C18.8 – Поражение ободочной кишки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C18.9 – Злокачественное новообразование ободочной кишки неуточненной локализации

Злокачественное новообразование ректосигмоидного соединения (C19)



6. Международная гистологическая классификация (ВОЗ, 2019)

Эпителиальные опухоли

I Доброкачественные опухоли

- a. 8211/0 Тубулярная аденома
- b. 8261/0 Ворсинчатая аденома
- c. 8263/0 Тубулярно-ворсинчатая аденома
- d. 8220/0 Аденоматозный полип
- e. 8213/0 Зубчатая дисплазия

- a. 8140/3 Аденокарцинома БДУ
- b. 8213/3 Зубчатая аденокарцинома
- c. 8262/3 Аденомоподобная аденокарцинома
- d. 8265/3 Микропапиллярная аденокарцинома
- e. 8480/3 Муцинозная (слизистая) аденокарцинома
- f. 8490/3 Рак с диффузным типом роста
- g. 8490/3 Перстневидно-клеточный рак
- h. 8560/3 Железисто-плоскоклеточный рак
- i. 8510/3 Медуллярный рак
- j. 8220/3 Недифференцированный рак БДУ
- k. 8033/3 Рак с саркоматоидным компонентом

БДУ - без дополнительных условий

II Интраэпителиальная неоплазия (дисплазия), связанная с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника

- a. 8148/2 Железистая интраэпителиальная неоплазия высокой степени
- b. 8148/0 Железистая интраэпителиальная неоплазия низкой степени

III Рак*

- l. 8240/3 Нейроэндокринная опухоль БДУ
- m. 8240/3 Нейроэндокринная опухоль G1
- n. 8249/3 Нейроэндокринная опухоль G2
- o. 8249/3 Нейроэндокринная опухоль G3
- p. 8246/3 Нейроэндокринный рак БДУ10
- q. 8041/3 Мелкоклеточный рак
- r. 8013/3 Крупноклеточный нейроэндокринный рак
- s. 8154/3 Смешанное нейроэндокринно-ненейроэндокринное новообразование

Международная гистологическая классификация (ВОЗ, 2019)

Согласно Классификации ВОЗ (2019) гистологическая градация аденокарциномы/рака (исключая нейроэндокринные новообразования) толстой кишки:

- ❑ Становится 2-ступенчатой вместо ранее используемой 4-ступенчатой: низкая степень злокачественности (включает карциномы G1–G2), высокая степень злокачественности (включает карциномы G3–G4);
- ❑ Основана на подсчете доли железистых структур в инвазивной опухоли (с игнорированием мелких кластеров и отдельных клеток инвазивного фронта);
- ❑ В случае неоднородного строения опухоли оценка осуществляется по наименее дифференцированному компоненту (с игнорированием мелких кластеров и отдельных клеток инвазивного фронта);
- ❑ В целях преемственности рекомендуется временно указывать оба показателя, например **аденокарцинома низкой степени злокачественности (G2)**.

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

Символ T содержит следующие градации:

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

Tis – преинвазивный рак (интраэпителиальная инвазия или инвазия собственной пластинки слизистой оболочки).

T1 – опухоль распространяется в подслизистый слой стенки кишки

T2 – опухоль распространяется на мышечный слой, без прорастания стенки кишки.

T3 – опухоль прорастает все слои стенки кишки с распространением в жировую клетчатку, без поражения соседних органов.

Для опухолей, расположенных в верхнеампулярном отделе прямой кишки и ректосигмоидном отделе ободочной кишки (покрытых брюшиной), символ T3 характеризует распространение опухоли до субсерозы (не прорастают серозную оболочку).

T4 – опухоль прорастает в окружающие органы и ткани или серозную оболочку.

T4a – прорастание висцеральной брюшины

T4b – прорастание в другие органы и структуры

Символ N указывает на наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах

NX – недостаточно данных для оценки

N0 – поражения регионарных лимфатических узлов нет.

N1 – метастазы в 1-3 (включительно) регионарных лимфатических узлах.

N1a – метастазы в 1 регионарном лимфатическом узле.

N1b – 2-3 лимфатических узла.

N1c – диссеминаты в брыжейке без поражения регионарных лимфатических узлов

N2 – метастазы в более чем 3-х регионарных лимфатических узлах.

N2a – поражено 4-6 лимфатических узлов.

N2b – поражено 7 и более лимфатических узлов

Символ M характеризует наличие или отсутствие отдаленных метастазов

M0 – отдаленных метастазов нет.

M1 – наличие отдаленных метастазов.

M1a – наличие отдаленных метастазов в одном органе.

M1b – наличие отдаленных метастазов более чем в одном органе .

M1c – метастазы по брюшине.

Таблица 1 – Стадии рака толстой кишки

Стадия	T	N	M
0	is	0	0
I	1, 2	0	0
II	3, 4	0	0
IIA	3	0	0
IIB	4a	0	0
IIC	4b	0	0
III	Любая	1, 2	0
IIIA	1, 2	1	0
	1	2a	0
IIIB	3, 4a	1	0
	2, 3	2a	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

Таблица 2 – Регионарные лимфатические узлы в зависимости от локализации первичной опухоли

Локализация опухоли	Регионарные лимфатические узлы
Аппендикулярный отросток	Вдоль а. ileocolica
Слепая кишка	Вдоль а. ileocolica, а. colica dextra
Восходящая ободочная кишка	Вдоль а. ileocolica, а. colica dextra, а. colica media
Печеночный изгиб ободочной кишки	Вдоль а. colica dextra, а. colica media
Поперечная ободочная кишка	Вдоль а. colica dextra, а. colica media, а. colica sinistra, а. mesenterica inferior
Селезеночный изгиб ободочной кишки	Вдоль а. colica media, а. colica sinistra, а. mesenterica inferior
Нисходящая ободочная кишка	Вдоль а. colica sinistra, а. mesenterica inferior
Сигмовидная кишка	Вдоль аа. sigmoideae, а. colica sinistra, а. rectalis superior, а. mesenterica inferior

Стадирование по Kikuchi раннего рака ободочной кишки

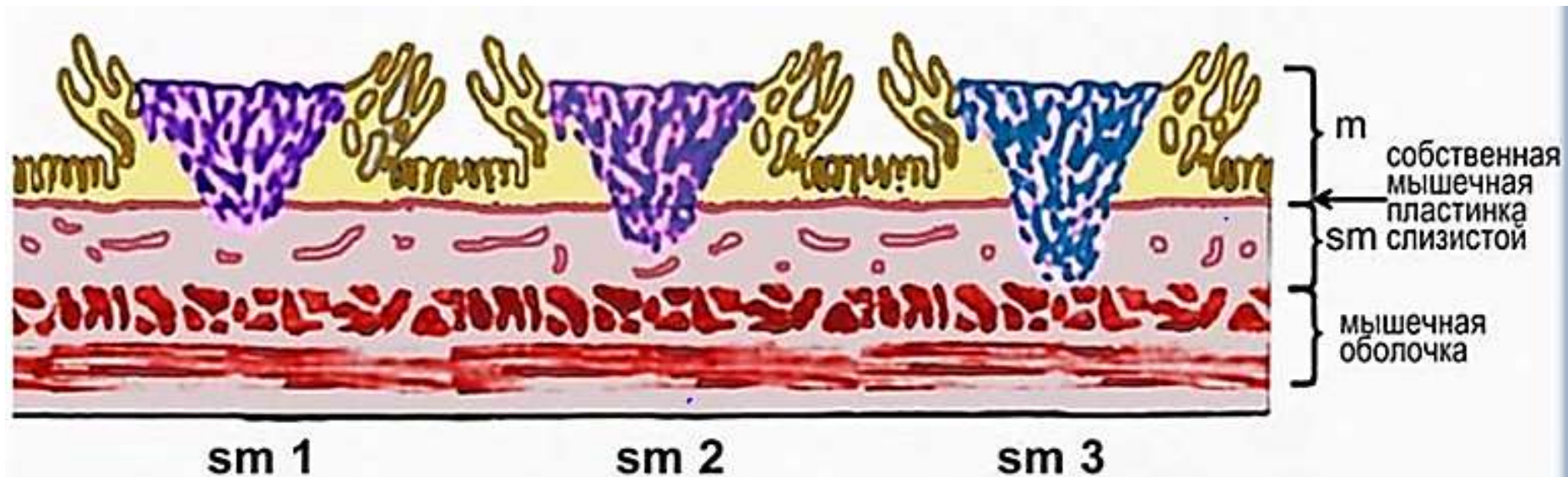
При планировании местного иссечения рака ободочной кишки T1 предлагается детальное стадирование заболевания на основании данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) и колоноскопии (в сочетании с одномоментным исследованием степени инвазии ультразвуковым методом) по нижеследующим критериям.

T1sm1 – глубина инвазии подслизистого слоя до 1/3.

T1sm2 – умеренная глубина инвазии подслизистого слоя – до 2/3.

T1sm3 – полная инвазия опухолью всего подслизистого слоя.

Окончательное стадирование проводится по результатам патолого-анатомического исследования операционного материала.



Стадирование по Naggitt малигнизированных полипов ободочной кишки

Для определения тактики лечения малигнизированных полипов ободочной кишки предлагается стадирование по результатам морфологического исследования:

Уровень 0 – отсутствие инвазивной карциномы

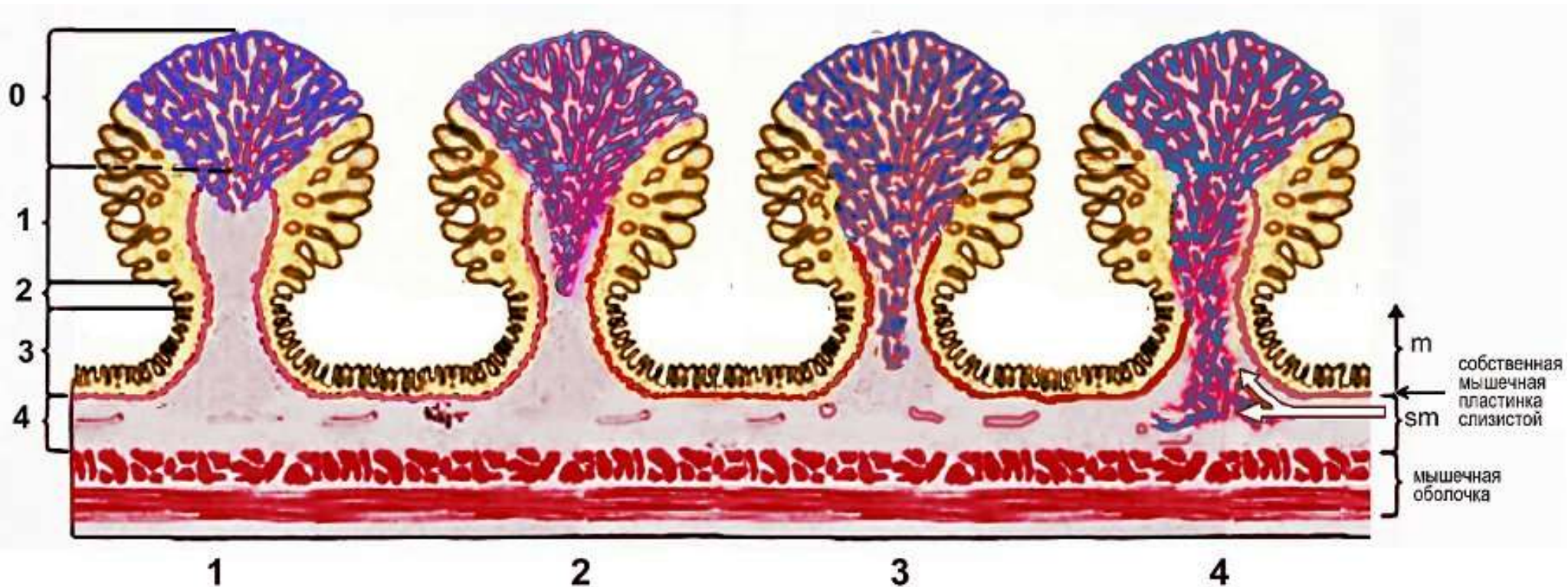
Уровень I – инвазия в «головку» полипа

Уровень II – инвазия в «шейку» полипа

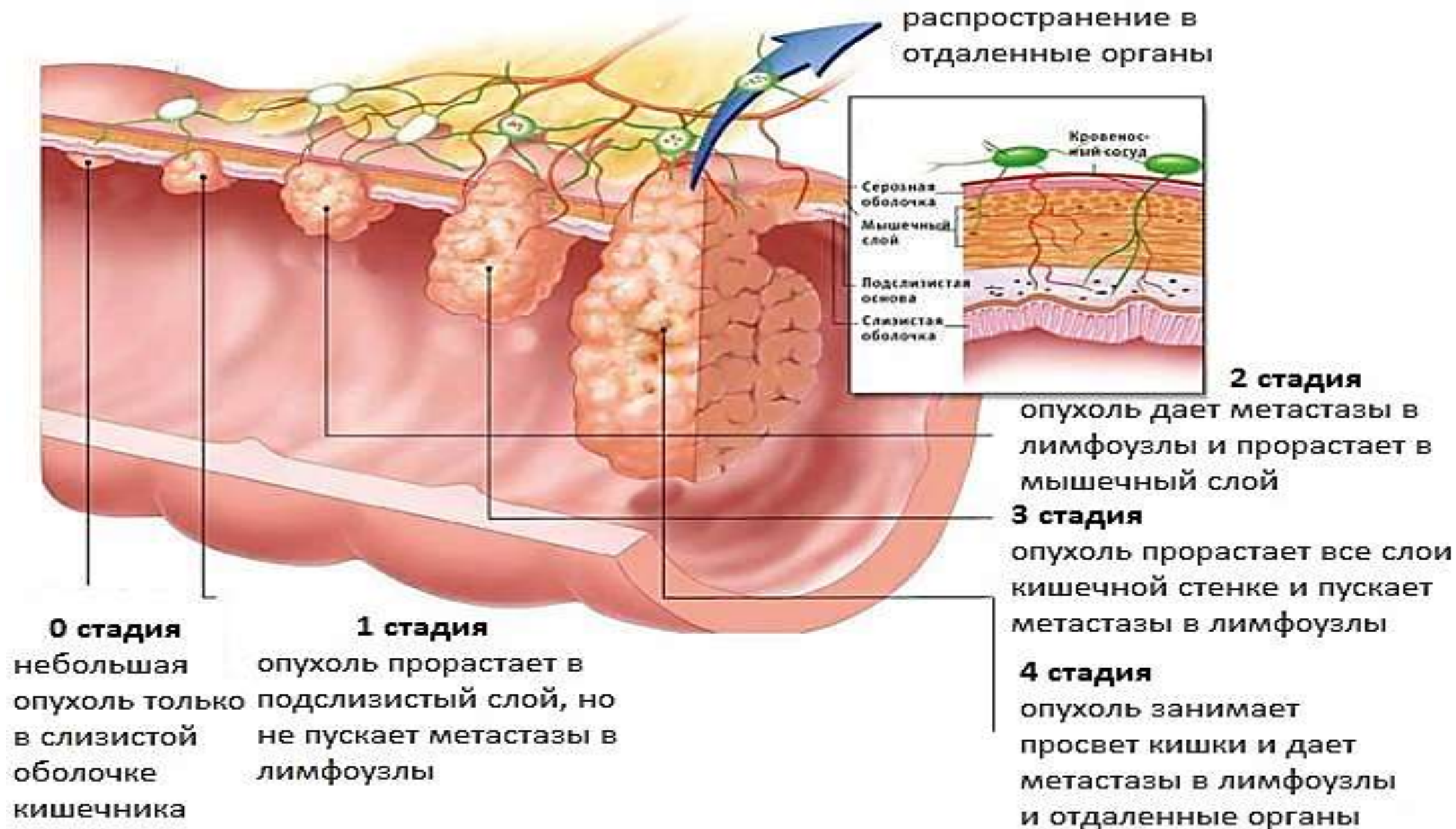
Уровень III – инвазия в «ножку» полипа

Уровень IV – инвазия в «основание» полипа

Уровень I-III соответствует T1sm1, а уровень IV может соответствовать T1sm1-3



Стадии рака ободочной кишки



8. Клиническая картина заболевания

Расположенный в правых отделах (слепой кишке, восходящем отделе, печеночном изгибе ободочной кишки) новообразование может долгое время никак себя не проявлять. Наиболее частый первый синдром данной локализации рака – токсико-анемический. Пациента беспокоят слабость, тошнота, потеря веса, одышка. Такие пациенты могут длительно обследоваться по поводу анемии (низкого гемоглобина).

Боли также довольно часто сопровождают правостороннюю локализацию опухоли. При присоединении перифокального воспаления новообразование может имитировать симптомы острого аппендицита или холецистита (воспаление желчного пузыря).

Нарушение дефекации и непроходимость правых отделов кишки возникает намного реже, только в крайне запущенной стадии, или при расположении в области илеоцекального клапана (тогда развиваются симптомы тонкокишечной непроходимости).



Левосторонняя локализация (сигмовидная кишка, селезеночный изгиб, нисходящая ободочная) проявляется в первую очередь кишечными симптомами:

- **запоры, чередующиеся с поносами;**
- **метеоризм (избыточное скопление газов в кишечнике);**
- **частые позывы к дефекации;**
- **появление слизи и крови в кале.**



Боли в левой половине живота чаще носит схваткообразный характер, но могут быть и постоянными. Заболевание довольно часто дебютирует обтурационной непроходимостью кишечника, по поводу которой больные в экстренном порядке попадают на операционный стол в дежурный хирургический стационар. **Рак поперечно ободочной кишки, а также печеночного и селезеночного изгибов проявляется как общими, так и кишечными симптомами.**

II. Диагностика рака ободочной кишки

1. Жалобы и анамнез

- ❖ **Рекомендуется** тщательный сбор жалоб и анамнеза у пациента с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения.



- **Рекомендуется** собрать семейный анамнез и проанализировать его на соответствие критериям Amsterdam II и рекомендациям Bethesda у всех пациентов с раком ободочной кишки.

Критерии для генетического обследования пациентов с подозрением на синдром Линча, разработанные ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» для российских пациентов.

Критерии Amsterdam I

1. По крайней мере у 3 родственников присутствует гистологически верифицированный колоректальный рак, один из них – родственник 1-й линии.
2. Заболевание прослеживается по крайней мере в 2 поколениях.
3. По крайней мере у 1 из родственников колоректальный рак диагностирован в возрасте до 50 лет.
4. Семейный аденоматозный полипоз исключен.

Критерии Amsterdam II

1. По крайней мере у 3 родственников развился рак, связанный с синдромом Линча (колоректальный рак, рак эндометрия, рак желудка, яичников, мочеточника/почечной лоханки, головного мозга, тонкой кишки, гепатобилиарного тракта и кожи (сальных желез)), один из них – родственник 1-й линии.
2. Заболевание прослеживается по крайней мере в 2 поколениях.
3. По крайней мере у 1 из родственников связанный с синдромом Линча рак диагностирован в возрасте до 50 лет.
4. Семейный аденоматозный полипоз исключен в случаях наличия колоректального рака.
5. Опухоли по возможности должны быть верифицированы

Критерии **Bethesda** для тестирования на MSI (микросателлитную нестабильность)

1. Колоректальный рак у пациента младше 50 лет.
2. Наличие синхронного, метакронного колоректального рака для другого рака, который может быть связан с синдромом Линча, вне зависимости от возраста.
3. Колоректальный рак с выявленным при гистологическом исследовании высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) у пациента в возрасте до 60 лет.
4. Колоректальный рак у одного или более родственника 1-й линии с заболеванием, которое может быть связано с синдромом Линча, по крайней мере 1 из случаев заболевания выявлен в возрасте до 50 лет.
5. Колоректальный рак у 2 или более родственников 1-й или 2-й линии с заболеваниями, которые могут быть связаны с синдромом Линча, вне зависимости от возраста.



*Соответствие критериям **Amsterdam** – показание к направлению на консультацию генетика и генетическое тестирование.*

*Соответствие рекомендациям **Bethesda** – показание к тестированию опухоли на определение микросателлитных повторов ДНК в биопсийном (операционном) материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) (на микросателлитную нестабильность (MSI)).*

При выявлении микросателлитной нестабильности высокого уровня (MSI-H) показано направление к генетику, генетическое тестирование.

2. Физикальное обследование

- ❖ **Рекомендуется** тщательный физикальный осмотр, включающий пальцевое ректальное исследование, оценка нутритивного статуса (комплекс клинических, антропометрических и лабораторных показателей, характеризующих количественное соотношение мышечной и жировой массы тела пациента).



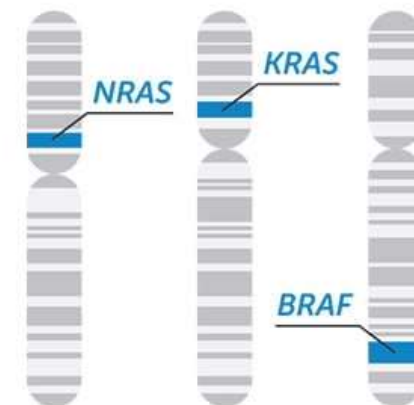
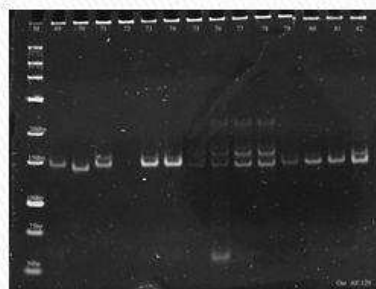
3. Лабораторная диагностика

- ❖ **Рекомендуется** выполнять: развернутые клинический и биохимический анализы крови, онкомаркеры РЭА, СА 19.9, исследование свёртывающей системы крови, анализ мочи.



- Рекомендуется выполнять молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене KRAS, NRAS, BRAF и определение микросателлитных повторов ДНК в биопсийном (операционном) материале методом ПЦР (полимеразной цепной реакции), если диагностированы отдаленные метастазы, что может повлиять на выбор таргетного агента в лечении метастатического процесса.

Молекулярно-генетический анализ



Микросателлиты –это фрагменты ДНК с большим количеством – до сотни и даже выше – тандемно повторяющихся идентичных «мотивов», обычно называемых «повторами»: короткими последовательностями из нескольких (как обычно принято считать – от одной до шести) пар нуклеотидов.

D1S243

**TGAGCCTCCC ACGCCTCAGT TTCCCCTGCA GAAAACACCC TGCATCCAAn
ACGGGCCTTG GTGTCCAGCC CTGGGGCGGA AACnCCGnAC GCATGTCCAC
ACACGTGtAG GCACGCGGGC ACACACAGGC TCACATGCCT GnACnCATGC
GCGCGGCAC ACACACAC ACACACAC ACACACAC ACACACAC
ACACACACGG GTGTTACCAA AACGGCCCCG CCTGAATCGC TGAGGCCTCG
ACCCAAGGCC GGAAAAGTCC ATGACGCTGG AGCAGGGATG AGGTnCCATT
CCAGCAGGCT GGGGGAGG**

D22S1245

**GCAGGGTGTGGTGGCGAGTGCCTGTAATCTCAGTACTTGGGAGGCTGAGGCAGGAGAA
TTCCTTGAACCTGGGAGGCAGAGGTTGCAGTGAGCTGAGACCCAGCCAGTGCACCTCAG
CCTGGGCAACAAGAGTGGAACTGGGACTCAGAAAACAAAACAAAACAAAACAAA
ACTGGTTAACATGTAACATAAGTCTAAACAAGCATTATTTTCCGACAGGGGTTAGTAATAAC
AGAGATGACTAATTGGAGATAACAACATGGACAAAACCTATATAGGATGAGAGGAGCG
AT**

D22S368

**TTTTTAAAGAACCAGCTTTTGGTTTCATTGATTACCCTCAACTGTGTATATATTTTTTATT
CCATTGATTCTGATCTTTCTTTCTAATTCACCTTTCCCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTT
TTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTT
CTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTT
TTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTT
TGTTGCCAGGCTGGAGTCCAGTGACACTATCACAGCTTACTGCAGCCTTGACCTCCTGG**

➤ Генетическое тестирование рекомендуется в следующих случаях:

Подозрение на синдром Линча. Выполняется молекулярно-генетическое исследование мутаций MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 в крови:

- при соответствии пациента критериям Amsterdam II;
- при наличии у пациента родственника 1-й или 2-й линии с установленным диагнозом синдрома Линча;
- при развитии у пациентки рака эндометрия в возрасте до 50 лет.

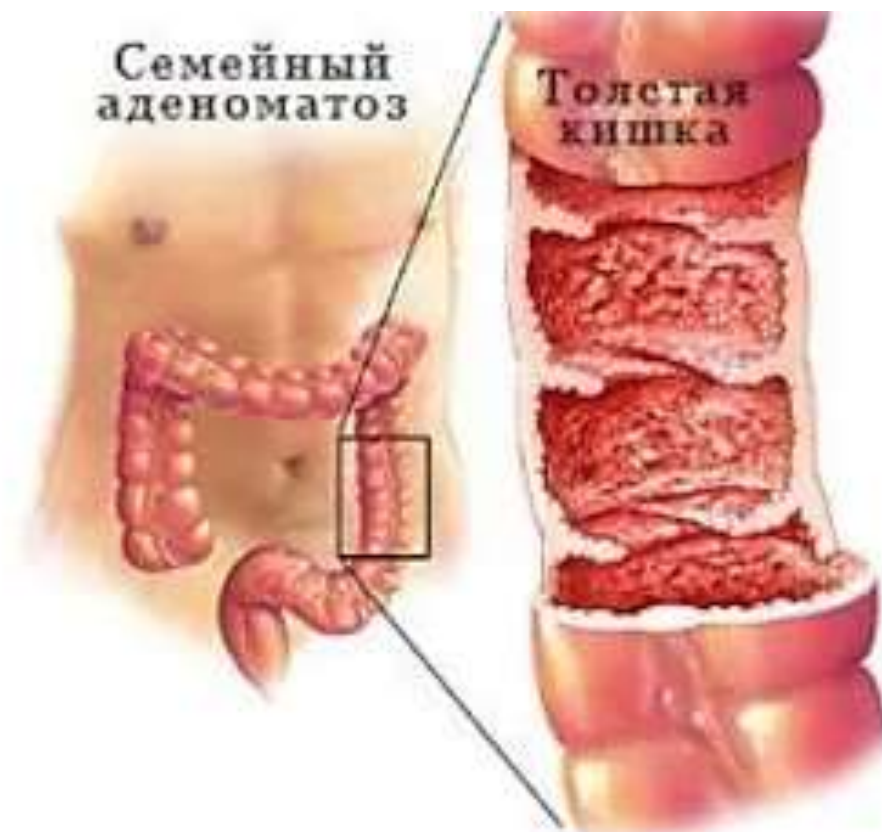
2. Подозрение на синдром Линча у пациентов, не соответствующих критериям Amsterdam II. При соответствии критериям Bethesda выполняется тестирование опухоли на определение микросателлитных повторов ДНК в биопсийном (операционном) материале методом ПЦР, при выявлении MSI-H – молекулярно-генетическое исследование мутаций в генах MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 в крови.

3. Подозрение на семейный аденоматоз. Выполняется молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене APC в крови:

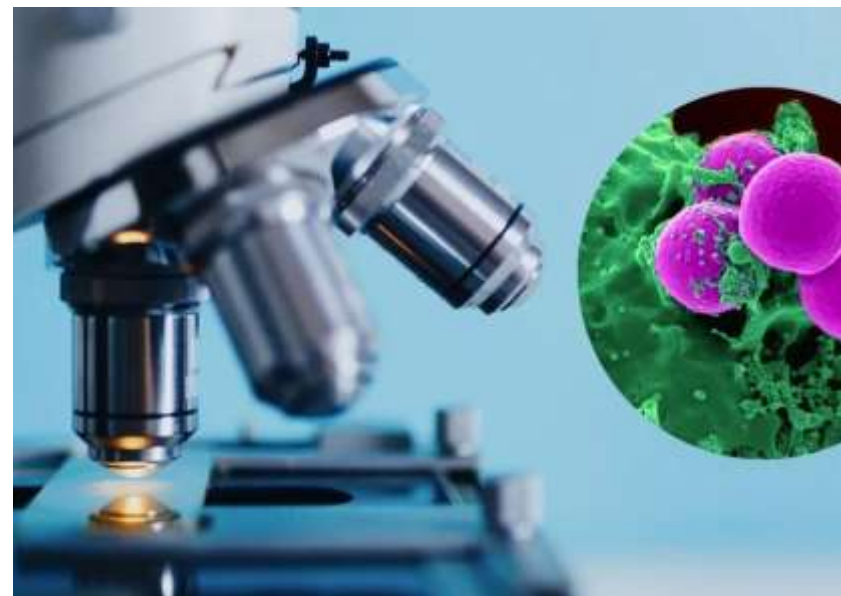
- при наличии у пациента более 100 полипов кишечника;
- при наличии у пациента родственника 1-й линии с установленным диагнозом семейного аденоматоза толстой кишки (при наличии родственника с выявленной наследственной мутацией гена APC).

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

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



➤ Рекомендуется проводить патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала.



В морфологическом заключении рекомендуется отразить следующие параметры:

1. Расстояние до проксимального и дистального краев резекции.
2. Размеры опухоли.
3. Гистологический тип опухоли (согласно Классификации ВОЗ).
4. Степень злокачественности опухоли (низкая, высокая).
5. pT.
6. pN (с указанием общего числа исследованных и пораженных лимфатических узлов).
7. В случае выявления в лимфатическом узле при рутинном окрашивании или иммуногистохимическом исследовании при выполнении патологоанатомического исследования ≤ 200 изолированных опухолевых клеток считать его метастазнегативным (N0).
8. Наличие в периколярной жировой ткани изолированных опухолевых депозитов без предсуществующих структур лимфатического узла (иначе следует относить к метастазам), сосудистых структур (иначе следует считать сосудистой инвазией) или нервов (иначе следует считать периневральной инвазией).
9. Наличие поражения проксимального края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован).
10. Наличие поражения дистального края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован).
11. Наличие интрамуральной и экстрамуральной сосудистой инвазии (отрицательный результат также должен быть констатирован).
12. Наличие периневральной инвазии (отрицательный результат также должен быть констатирован).
13. Гистологическая градация инвазивного фронта опухоли (tumor-budding) по 3-ступенчатой схеме, а также характера роста аденокарциномы/рака (инфильтративный, экспансивный).
14. Гистологические признаки, значимо ассоциированные с MSI-H (зубчатая, перстневидно-клеточная, муцинозная и медуллярная аденокарцинома, интра- и перитуморальная лимфоидная инфильтрация).
15. Степень регрессии опухоли (TRG1–TRG5) по **критериям Mandard** (при наличии предшествующего комбинированного лечения).
16. Поражение апикального лимфатического узла (отрицательный результат также должен быть констатирован).

- Пациентам с раком ободочной кишки до начала лечения **рекомендуется** выполнять исследование **уровня ракового эмбрионального антигена в крови (РЭА)** с целью оценки прогноза заболевания.

Раковый эмбриональный антиген (РЭА)

- Наиболее надёжный маркёр для мониторинга КРР и раннего выявления рецидива
- Значимым является увеличение уровня РЭА не менее, чем на 30% от предыдущего уровня
- Повышение уровня на 15-20%, но сохраняющееся в 3-х измерениях, также рассматривается как клинически значимое и требуется дальнейшее обследование пациента
- Сочетанное определение РЭА и СА 242 повышает чувствительность теста для выявления рецидивов
- Чем ↑ уровень РЭА до операции, тем меньше проживёт пациент!



Критерии степени оценки регрессии опухоли в ответ на лечение по Mandard

Содержание и интерпретация:

I степень регрессии опухоли (полная регрессия) (TRG1)	отсутствие опухолевых клеток, наличие очага фиброза на месте опухоли (возможно отсутствие фиброза).
II степень регрессии опухоли (TRG2)	отсутствие опухолевых клеток, наличие очага фиброза на месте опухоли (возможно отсутствие фиброза).
III степень регрессии опухоли (TRG3)	большое количество сохраненных опухолевых клеток на фоне преобладания фиброза.
IV степень регрессии опухоли (TRG4)	опухолевые элементы преобладают над фиброзными изменениями.
V степень регрессии опухоли (TRG5)	отсутствие признаков регрессии опухоли, отсутствие фиброза

- Пациентам с раком ободочной кишки до начала лечения **рекомендуется выполнять исследование уровня ракового эмбрионального антигена в крови (РЭА)** с целью оценки прогноза заболевания.

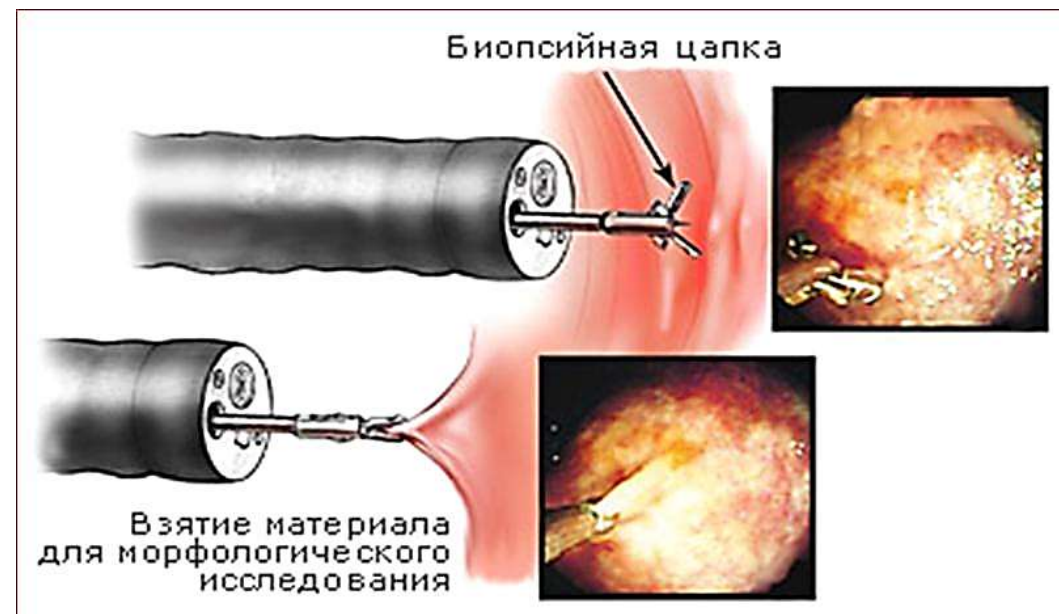
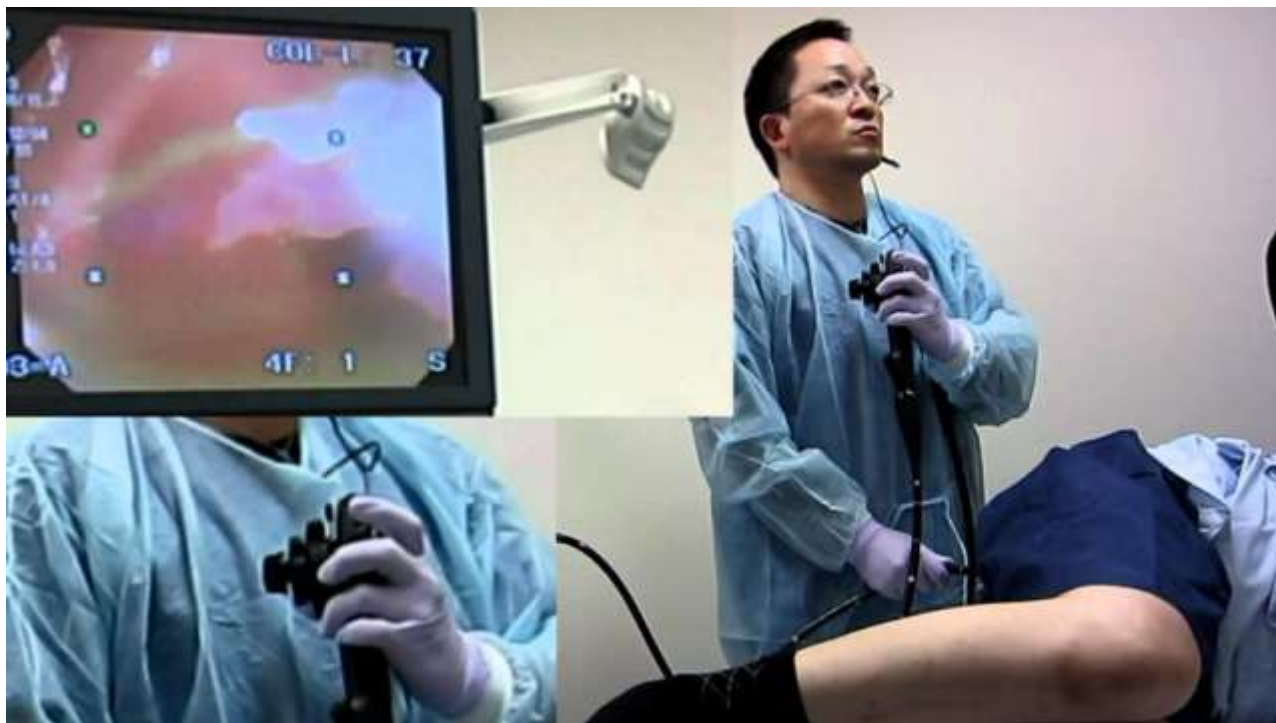
Заболевания и состояния, при которых повышается уровень РЭА

Рак	Чувствительность, %
Толстая и прямая кишка	70-80
Поджелудочная железа	60-90
Легкие	65-75

Желудок	30-60
Молочная железа	50-65
Яичник	40

4. Инструментальная диагностика

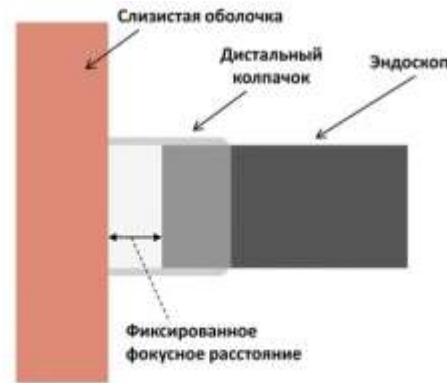
❖ **Рекомендуется** выполнить **тотальную колоноскопию с биопсией** - наиболее информативный метод исследования при раке ободочной кишки, позволяющий непосредственно визуализировать опухоль, определить её размеры, локализацию и макроскопический тип, оценить угрозу осложнений (кровотечение, перфорация), а также получить материал для морфологического исследования. Для получения достаточного количества материала требуется выполнить несколько **(3-5) биопсий** стандартными эндоскопическими щипцами.



План лечения не следует составлять до получения данных биопсии. При подслизистом инфильтративном росте опухоли возможен ложноотрицательный результат, что требует повторной глубокой биопсии. Чувствительность и специфичность метода возрастает при использовании **современных технологий** эндоскопической визуализации (увеличительной эндоскопии, узкоспектральной эндоскопии, хромоэндоскопии, флуоресцентной диагностики). Если тотальная колоноскопия не была выполнена на дооперационном этапе, ее необходимо провести в течение 3-6 месяцев после резекции ободочной кишки.



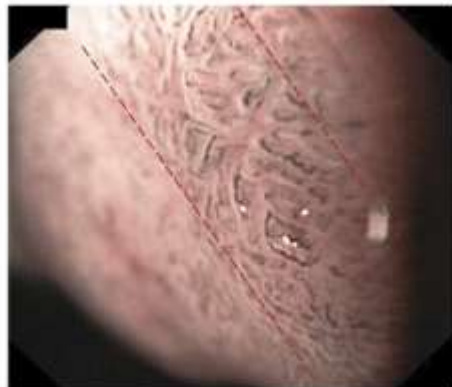
а



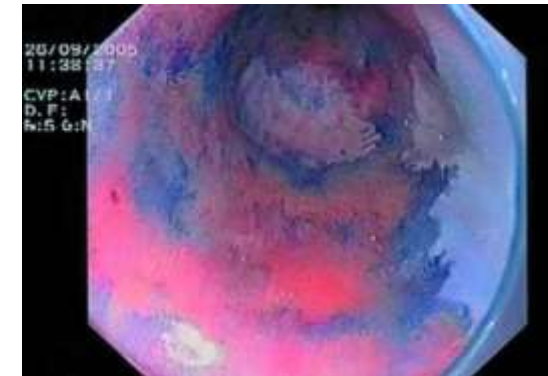
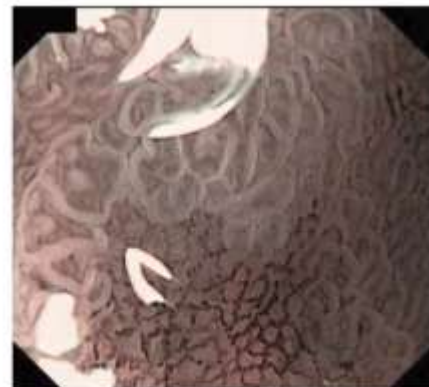
б



узкоспектральная эндоскопия



в увеличительная эндоскопия г



хромоэндоскопия

❖ **Рекомендуется выполнить ирригоскопию или КТ- колонографию** при невозможности выполнения тотальной колоноскопии.

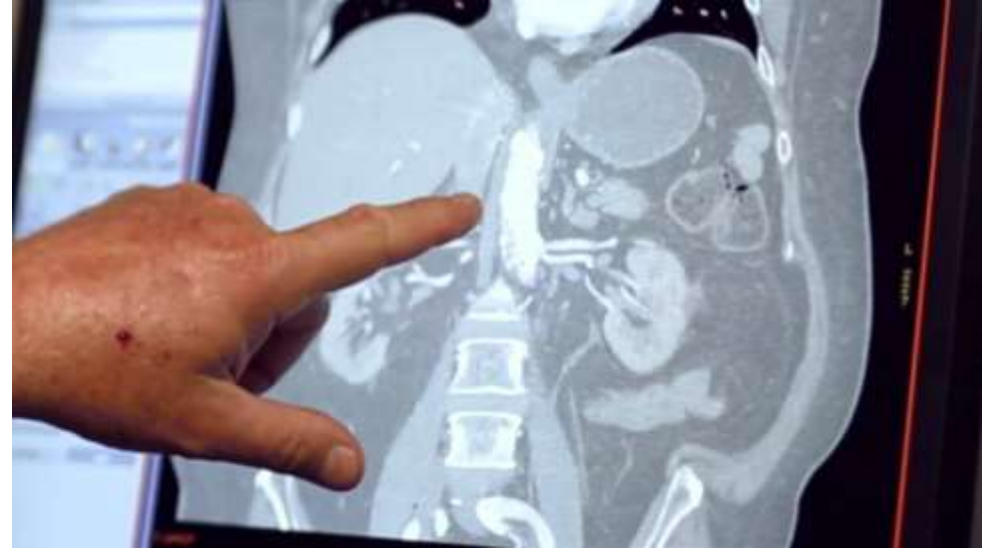
В **4-5%** случаев встречаются синхронные образования, которые могут быть пропущены при пальпаторной ревизии на операции. Поэтому полное обследование толстой кишки рекомендуется выполнять всем пациентам до хирургического лечения, при технической невозможности – **не позднее 3 месяцев** после хирургического лечения. КТ- колонография имеет большую по сравнению с ирригоскопией чувствительность в выявлении полипов, особенно в проксимальных отделах толстой кишки.

Ирригоскопия

- ▶ Это обследование рентгеновскими лучами области кишечника.
- ▶ Данная процедура основывается на использовании особого рентгеноконтрастного вещества, позволяющего до мелких деталей изучить ободочную зону толстого кишечника.



❖ Рекомендуется выполнить КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием либо УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства.



❖ Рекомендуется выполнить рентгенографию грудной клетки в двух проекциях либо КТ органов грудной клетки.



❖ Рекомендуется выполнить ЭКГ.

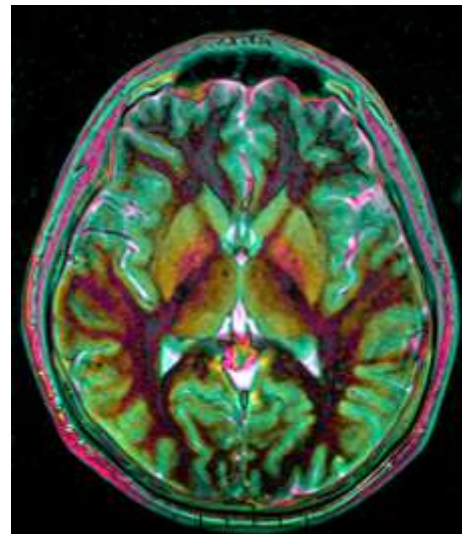


❖ Рекомендуется выполнить **остеосцинтиграфию** при подозрении на метастатическое поражение костей скелета.



- **Рекомендуется** выполнить **УЗ- колоноскопию** при планировании местного иссечения T1sm1 и ворсинчатых опухолей ободочной кишки.
- **Рекомендуется** выполнить **биопсию под контролем УЗИ/КТ** при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения.
- **Рекомендуется** выполнить **ПЭТ-КТ** при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения.
- **Рекомендуется** выполнить **лапароскопию** при подозрении на диссеминацию опухоли по брюшине.

❖ **Рекомендуется** выполнить **МРТ или КТ** головного мозга с внутривенным контрастированием при подозрении на метастатическое поражение головного мозга.



❖ **Рекомендуется** при подготовке к хирургическому лечению с целью оценки функционального статуса по показаниям проводить дополнительное обследование: эхокардиографию, холтеровское мониторирование сердечной деятельности, исследование функции внешнего дыхания, УЗДГ сосудов шеи и нижних конечностей, консультации кардиолога, эндокринолога, невропатолога и т.п.

Иная диагностика

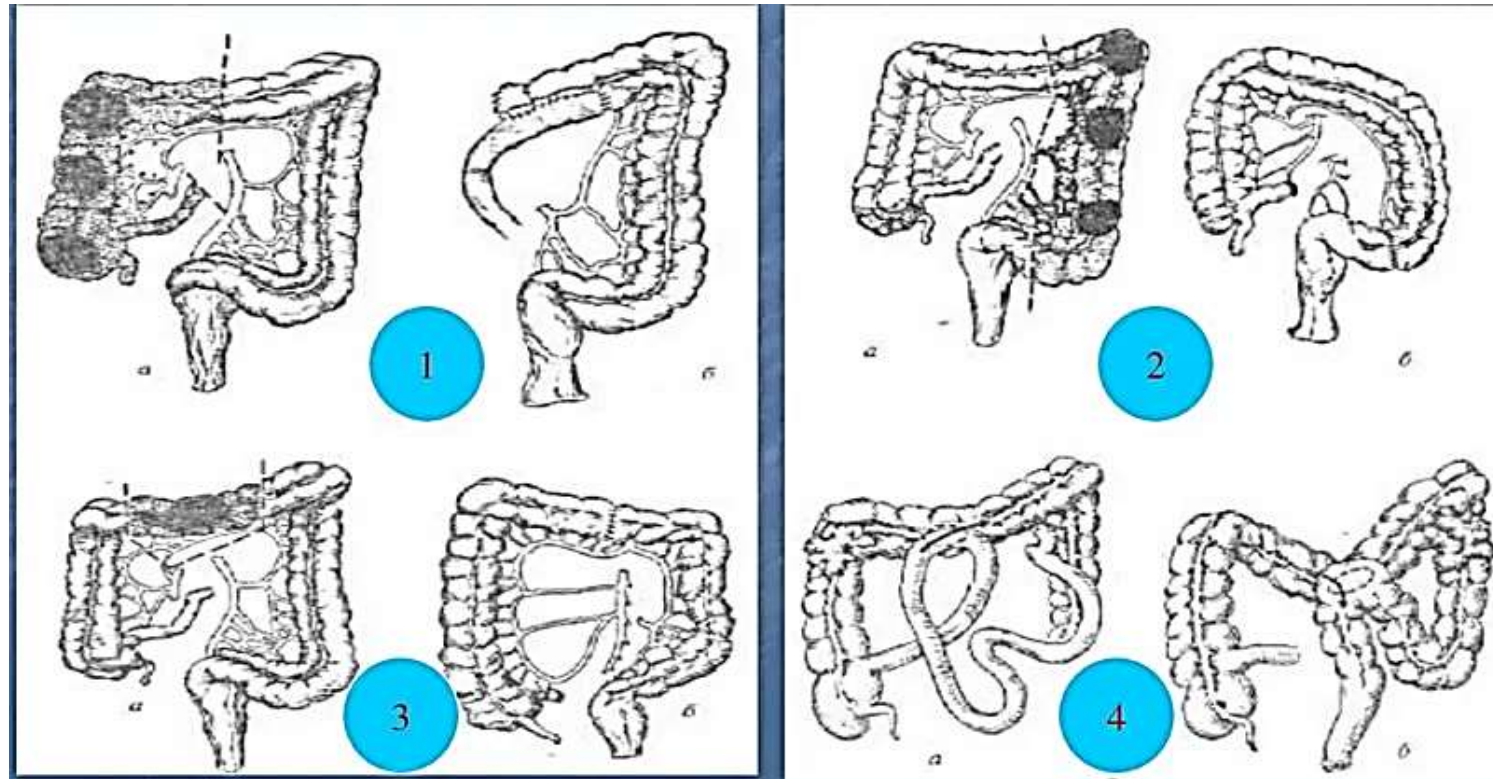
- **Рекомендуется** выполнить анализ биоптата опухоли на мутацию **RAS** (экзоны 2–4 генов **KRAS** и **NRAS**), **BRAF** и на микросателлитную нестабильность, если диагностированы или заподозрены отдаленные метастазы аденокарциномы, это может повлиять на выбор таргетного агента в лечении метастатического процесса.

- **Генетическое тестирование рекомендуется в следующих случаях:**
 - 1) Подозрение на синдром Линча. Выполняется тестирование на мутации в генах **MLH1**, **MSH2**, **MSH6**, **PMS2**.
 - 2) Подозрение на синдром Линча у пациентов, не соответствующих критериям **Amsterdam II**. При соответствии критериям **Bethesda** (см. приложение Г) выполняется тестирование опухоли на **MSI**, при выявлении **MSI-H** – тестирование на герминальные мутации в генах **MLH1**, **MSH2**, **MSH6**, **PMS2**.
 - 3) Подозрение на семейный аденоматоз – тестирование на мутацию гена **APC**.
 - 4) Подозрение на наличие аттенуированной формы семейного аденоматоза (от 20 до 100 полипов). Проводят тестирование на наличие мутации **APC**. **MutYH**-ассоциированный полипоз – тестирование на мутацию гена **MutYH** – пациенты, у которых выявлено более 20 полипов толстой кишки, но с отрицательным анализом на мутацию **APC**.

- **Рекомендуется проводить гистологическое исследование хирургически удаленного опухолевого препарата.**

III. Лечение рака ободочной кишки

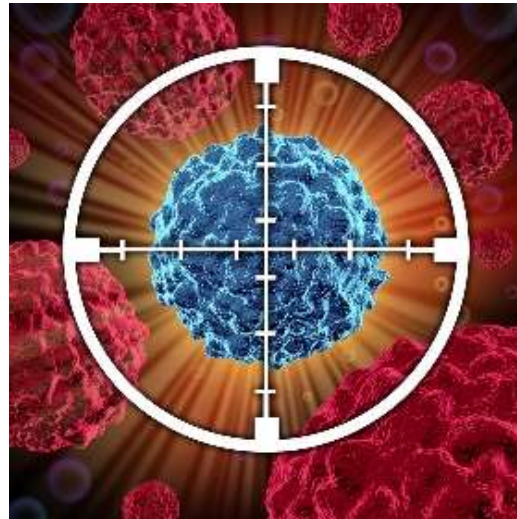
1. Хирургическое вмешательство - основной метод радикального лечения больных раком ободочной кишки или ректосигмоидного отдела кишки.
По показаниям дополнительно проводится адъювантная/неоадъювантная химиотерапия.



1 – правосторонняя гемиколонэктомия; 2 – левосторонняя гемиколонэктомия; 3 – резекция поперечноободочной кишки; 4 – обходной толсто-тонко и толсто-толстокишечный анастомозы

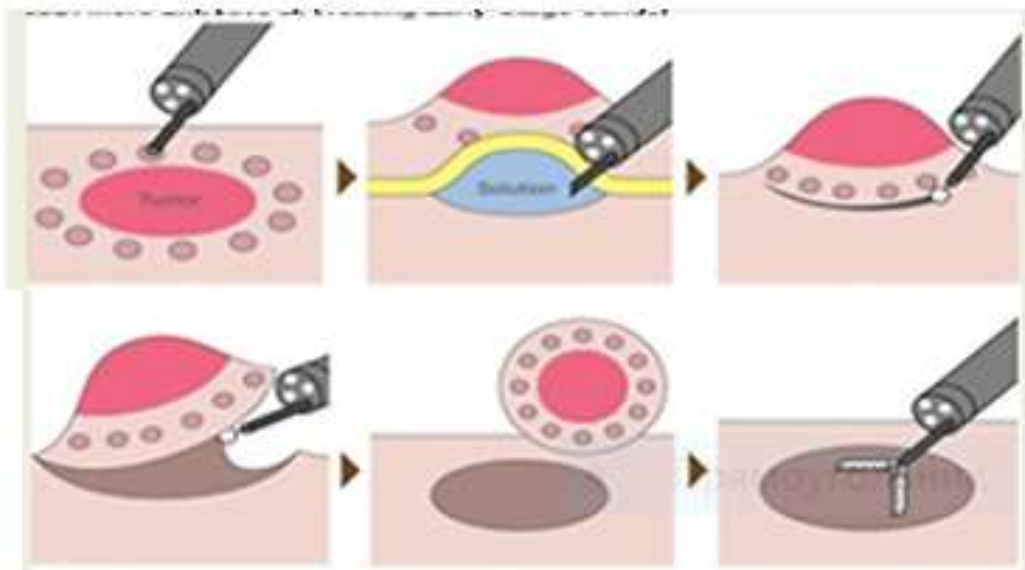


Операция — основной метод радикального удаления опухоли. На ранних стадиях заболевания бывает достаточно только её проведения.



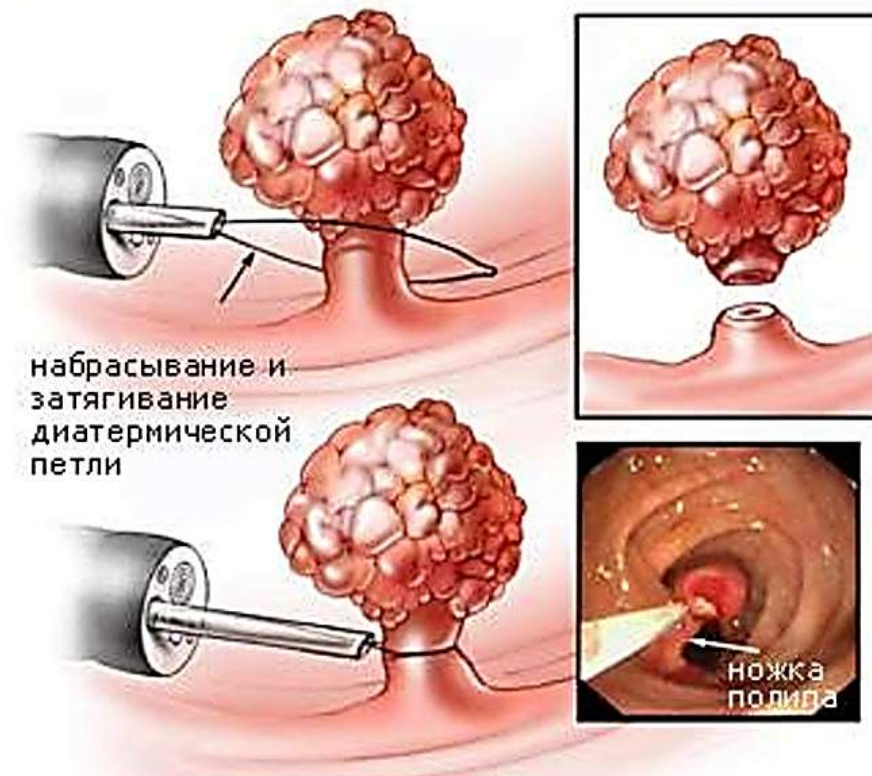
При распространенных процессах лечение всегда **комплексное**: помимо хирургического вмешательства может потребоваться **лучевая терапия, химиотерапия и таргетная терапия**

Эндоскопическое удаление образования методом диссекции в подслизистом слое



Эндоскопическая полипэктомия

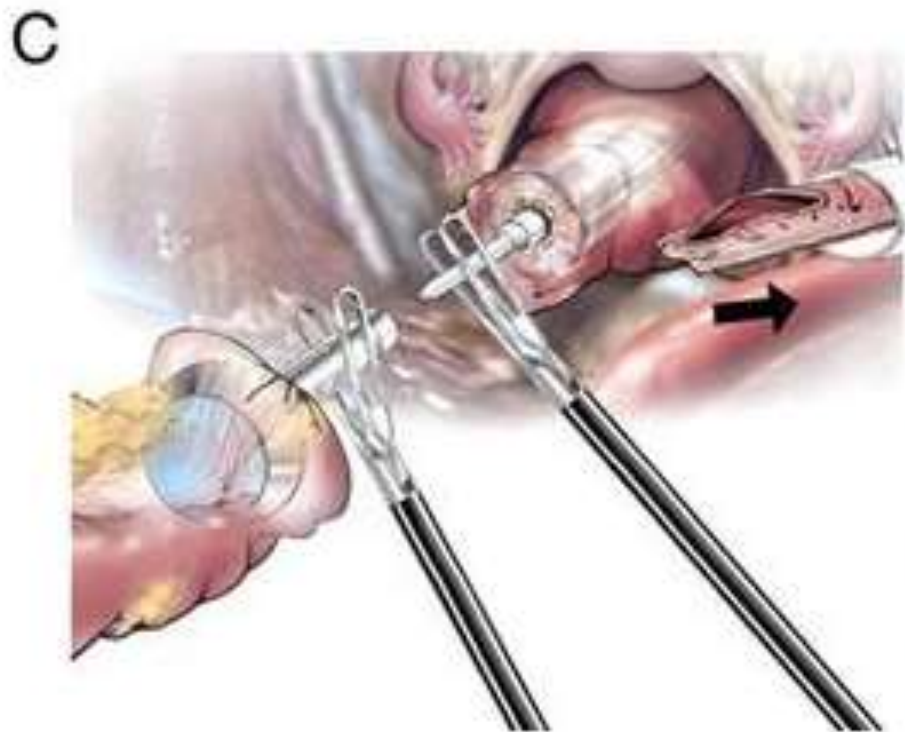
- При удалении полипа на ножке применяется методика одномоментного удаления при помощи коагуляционной петли, что исключает возможное кровотечение.



При малоинвазивных новообразованиях проводят **щадящие органосохраняющие вмешательства**, которые выполняются эндоскопически.

Резекция (удаление) кишки с соблюдением правил абластики:

- ❑ **Опухоль удаляется единым блоком** с вовлеченными в процесс тканями: удалению подлежат в том числе регионарные лимфатические узлы. Помимо лечебной цели, удаление лимфоузлов имеет и ценное диагностическое значение — их морфологическое изучение даёт информацию о наличии метастазов и помогает точно определить стадию процесса. Это оказывает влияние на дальнейшую тактику лечения, в частности необходимость назначения послеоперационной химио- или лучевой терапии;
- ❑ Должно быть **достаточное расстояние от видимого края опухоли до края резекции** — в идеале удаляется около **30-40 см** кишки. Полученный материал отправляется на срочное гистологическое исследование, чтобы определить наличие в краях резекции опухолевых клеток.



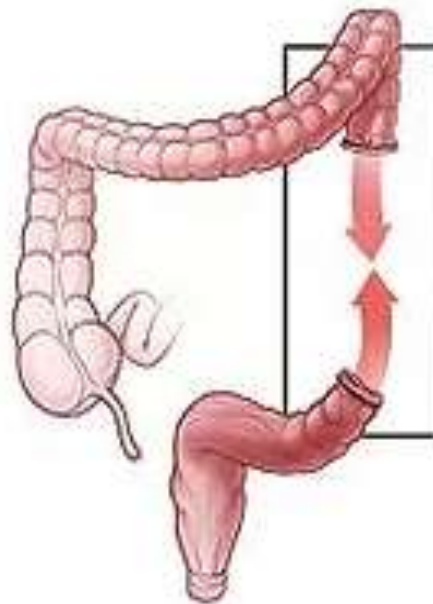
Хирургическое лечение может выполняться в один или два этапа

При одноэтапном лечении удаление опухоли и восстановление непрерывности кишечника проводится в ходе одной операции, когда края резекции соединяются **анастомозом**. Это возможно при соблюдении нескольких условий:

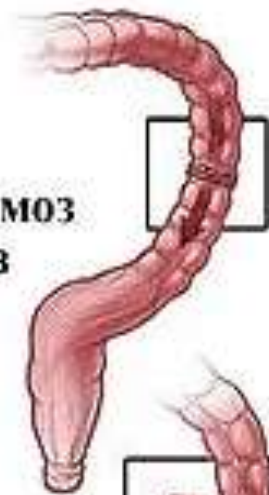
- соединяемые участки кровоснабжаются в достаточной мере;
- нет натяжения сшиваемых участков;
- низкие риски инфекционных осложнений.

Резекция и анастомоз кишечника

Резекция - поврежденный участок удаляется и концы сшиваются (анастомоз)



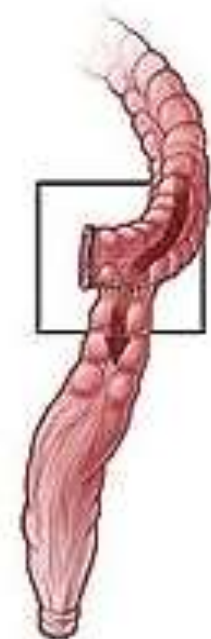
Анастомоз
конец в
конец



Анастомоз
бок в бок



Анастомоз
конец в бок

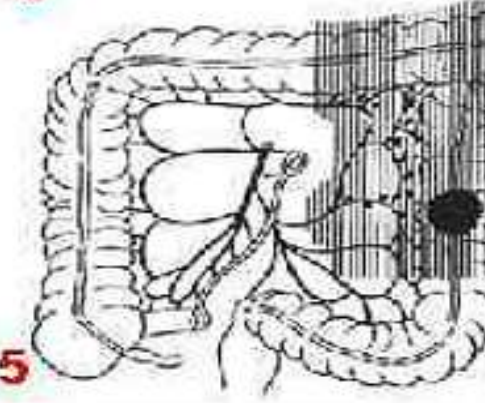
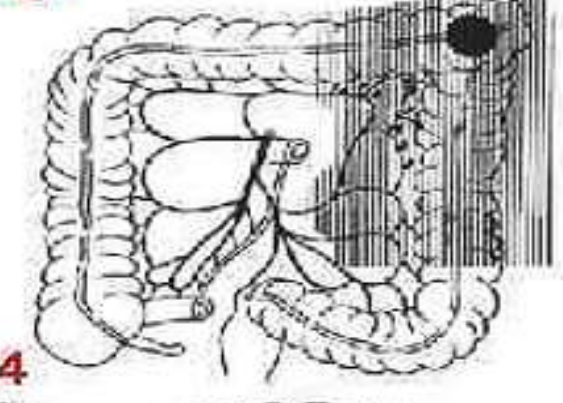
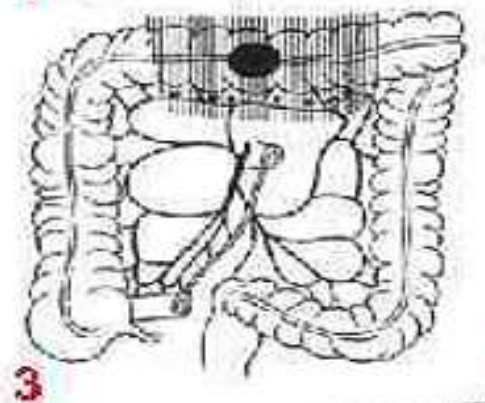
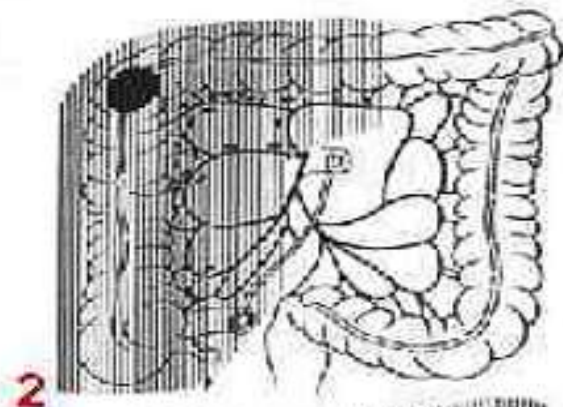
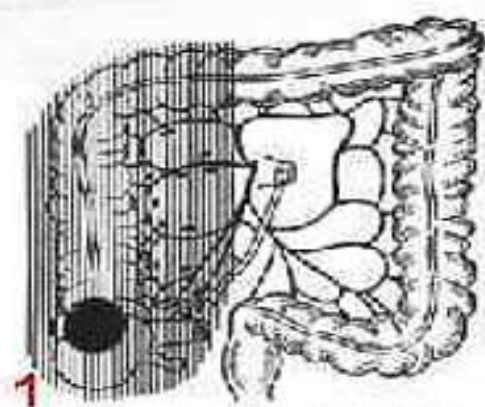


При несоблюдении этих условий существует высокая вероятность развития несостоятельности анастомоза, некроза и инфекционных осложнений. Чтобы этого избежать, проводят **двухэтапные вмешательства**. На первом этапе удаляется опухоль, а приводящий конец кишки выводится на переднюю брюшную стенку в виде **колостомы**, через которую будет выходить кишечное содержимое.



Пути метастазирования при раке ободочной кишки и объем оперативного пособия в зависимости от локализации первичного очага

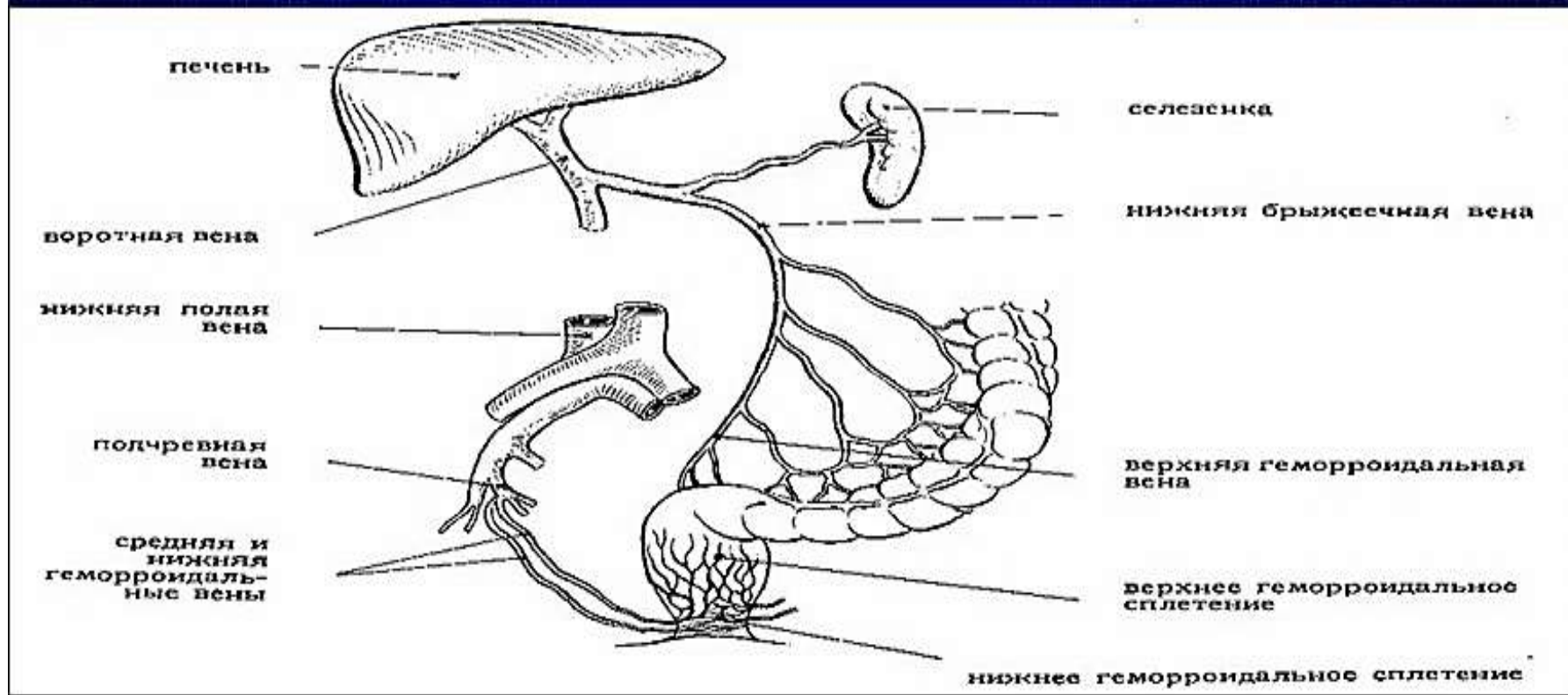
- 1 – слепая кишка
- 2 – печеночный угол
- 3 – поперечноободочная кишка
- 4 – селезеночный угол
- 5 – нисходящая кишка
- 6 – сигмовидная кишка



После того как больной заканчивает противоопухолевое лечение, результаты которого будут удовлетворительными, врачи проводят **реконструктивные вмешательства по восстановлению непрерывности кишечника.**

Если имеются отдалённые метастазы, то их рекомендуется удалять хирургически одновременно с первичной опухолью. Такие **операции называются симультанными** и проводятся комбинированной бригадой с привлечением хирургов смежных специальностей.

Отдаленные метастазы ободочной кишки чаще поражают печень, метастазы прямой кишки - печень и легкие. Метастазы в зоне наружных подвздошных сосудов расценивают как M1.



Эндоскопическое стентирование

Одним из частых осложнений колоректального рака является **кишечная непроходимость**. Кроме этого при метастазировании в печень может развиваться **механическая желтуха**. Оба состояния являются **жизнеугрожающим** и требуют немедленного медицинского вмешательства. Одним из методов решения проблемы является **стентирование** — установка специального каркаса, который обеспечивает **расправление патологически суженного участка**.

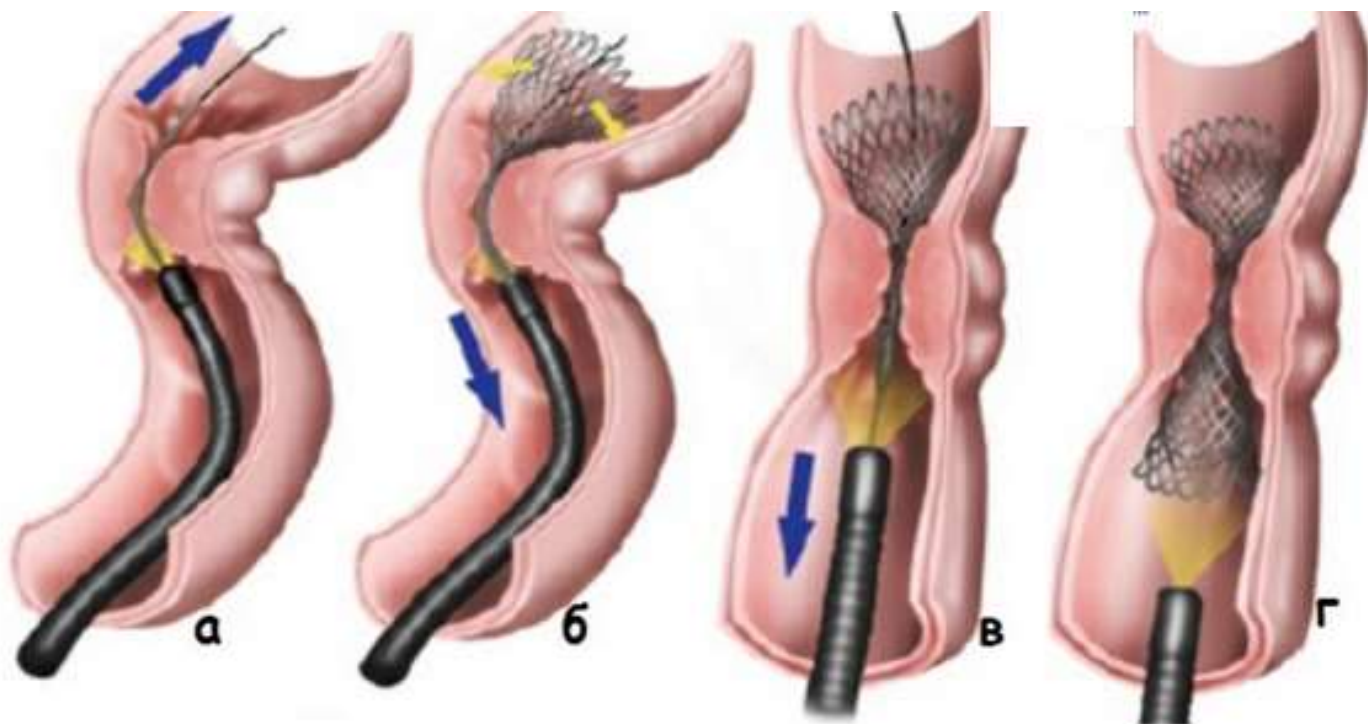


Схема желчных протоков



1 – препятствие в общем желчном протоке

2 и 3 – препятствие в левом или правом желчном протоке



Клиника **механической желтухи**

2. Химиотерапия

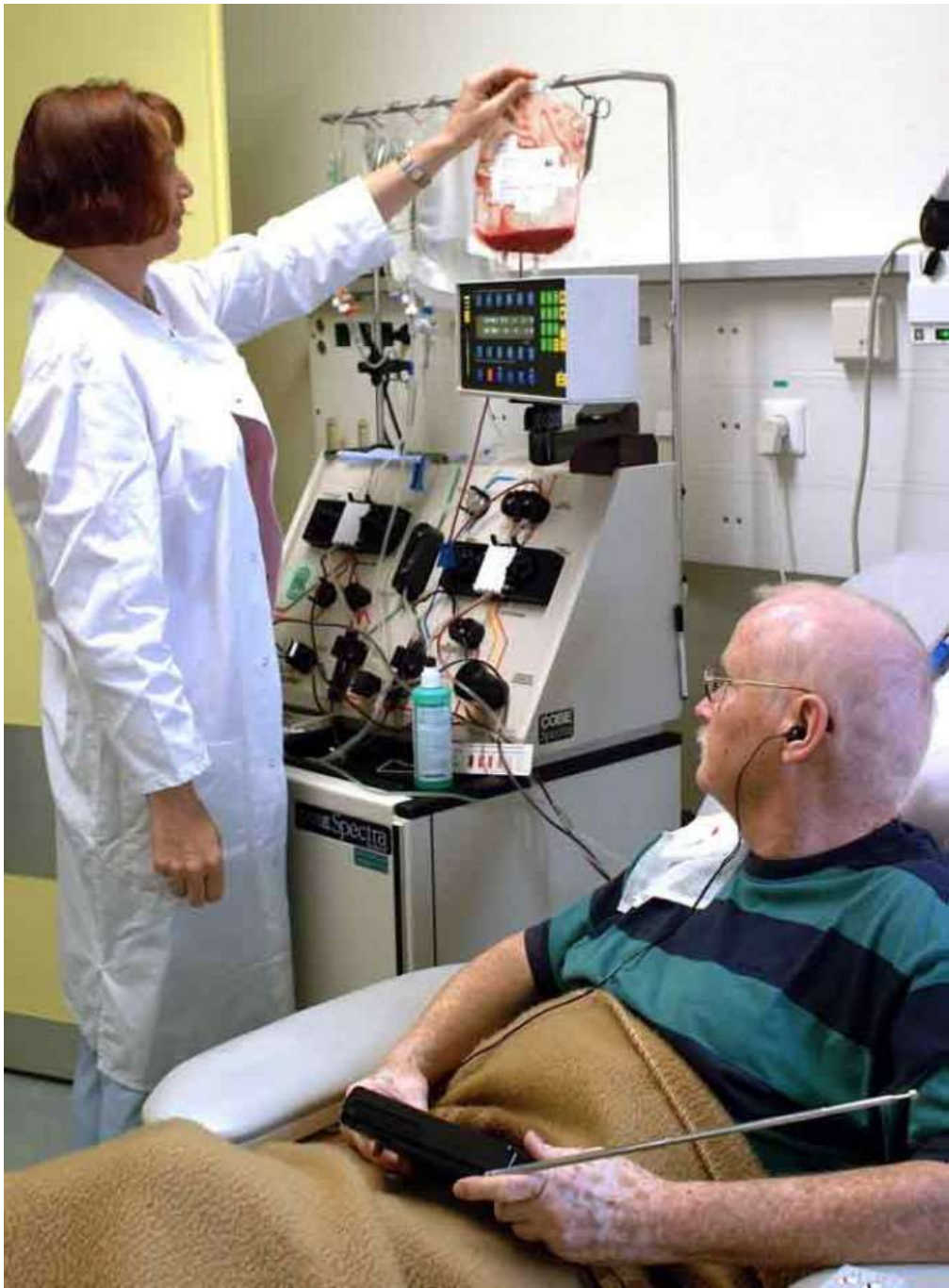
Химиотерапия при раке толстой кишки проводится после операции (**адьювантная**) и назначается в следующих случаях:

- наличие регионарных метастазов;
- вовлечение в процесс всей толщи стенки кишки;
- низкодифференцированные опухоли;
- наличие злокачественных клеток в краях резекции.

Также возможно **неoadьювантное** химиотерапевтическое лечение первично нерезектабельных опухолей. В этом случае назначается несколько курсов химиотерапии, и после их окончания повторно оценивается возможность проведения радикальной операции.

Химиотерапию рекомендуют назначать не позднее, чем через 28 дней от момента операции (при отсутствии противопоказаний). При этом основная терапия длится 3-4 месяца, после чего проводится поддерживающая терапия.

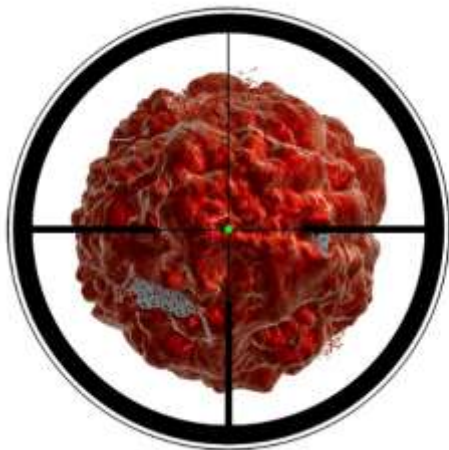
Лечение может дополняться таргетными препаратами — **бевацизумаб, цетуксимаб, панитумумаб**. Эти препараты действуют на специфические процессы, обуславливающие жизнедеятельность опухолевых клеток. Их назначают после молекулярно-генетического тестирования. Некоторые препараты применяются только с химиотерапией, другие могут использоваться как в монорежиме, так и в рамках комбинированной терапии.



Таргетная терапия

Таргетные препараты действуют на клеточные механизмы, которые обеспечивают канцерогенез — процесс образования и развития злокачественной опухоли. Они не могут полностью уничтожить рак, но существенно замедляют его рост и прогрессирование. Ввиду своего узкоспециализированного действия эти препараты **назначаются только после проведения специальных анализов**, которые выявляют наличие мутаций, при которых показана, или наоборот, неэффективна таргетная терапия.

Например, добавление к стандартным режимам химиотерапии при лечении метастатического рака толстой кишки бевацизумаба, цетуксимаба или панитумумаба увеличивает общую продолжительность жизни с **18 месяцев до 29**. **Бевацизумаб** ингибирует активность фактора роста эндотелия, что снижает васкуляризацию опухоли. **Цетуксимаб и панитумумаб** действуют на рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), который отвечает за дифференцировку, пролиферацию и выживаемость злокачественных клеток.



Лучевая терапия

Лучевая терапия в основном используется при лечении рака прямой кишки, поскольку другие отделы кишечника обладают выраженной физиологической подвижностью, что делает невозможным четкое позиционирование опухоли для планирования полей облучения. В остальных случаях её используют с паллиативной целью для лечения отдаленных метастазов.

При раке прямой кишки лучевая терапия применяется в рамках комбинированного лечения совместно с химиотерапией. В некоторых случаях это позволяет провести органосохраняющее лечение без выведения колостомы.



IV. Диспансерное наблюдение

- Рекомендуется соблюдать следующую периодичность и использовать следующие методы наблюдения после завершения лечения по поводу рака толстой кишки:
- в первые 1–2 года физикальный осмотр и сбор жалоб – каждые 3–6 мес.,
 - через 3–5 лет с момента операции – 1 раз в 6–12 мес.
 - Через 5 лет и более с момента операции визиты проводятся ежегодно или при появлении жалоб.

Объем обследования:

1. Анамнез и физикальное обследование.
2. Исследование уровня РЭА в крови каждые 3 мес. в первые 2 года и далее каждые 6 мес. в последующие 3 года (если РЭА был исходно повышен).
3. Колоноскопия через 1 и 3 года после резекции первичной опухоли, далее каждые 5 лет для выявления метакронной опухоли или удаления обнаруженных полипов толстой кишки. При выявлении полипов колоноскопия выполняется ежегодно (В). В случае если до начала лечения колоноскопия не была выполнена по причине стенозирующей опухоли, ее производят в течение 3–6 мес. после резекции.
4. УЗИ органов брюшной полости и малого таза (комплексное) каждые 3–6 мес. в зависимости от риска прогрессирования.
5. Рентгенография легких или прицельная рентгенография органов органов грудной клетки каждые 12 мес.
6. КТ органов грудной и брюшной полости с внутривенным болюсным в контрастированием однократно через 12–18 мес. после операции.

План контрольных обследований пациента после завершения лечения

Методы исследования	Сроки контрольных обследований пациента после завершения лечения																			
	1 год				2 год				3 год				4-5 годы				Далее			
	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
Консультация врача-онколога (сбор жалоб + физикальный осмотр)	x	x	x	x	x	x	x	x		x		x		x		x				x
Онкомаркер РЭА	x	x	x	x	x	x	x	x		x		x		x		x	-			
УЗИ органов брюшной полости и малого таза		x		x		x		x		x		x		x		x		x		x
рентгенография легких или прицельная рентгенография органов грудной клетки				x				x				x				x				x
КТ органов грудной и брюшной полости				x				x									-			
Колоноскопия ¹²				x								x	каждые 5 лет							

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



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!