

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия  
последипломного образования»

# Колоректальный рак

Пособие для врачей

Иркутск  
ИГМАПО  
2012

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия  
последипломного образования»

# Колоректальный рак

Пособие для врачей

Иркутск  
ИГМАПО  
2012

## Оглавление

Список сокращений .....	4
Введение .....	5
Этиопатогенез .....	6
Генетические синдромы .....	7
Наследственные и спорадические РТК .....	10
Варианты молекулярного патогенеза РТК .....	11
Гены, вовлечённые в патогенез РТК .....	12
Гипотеза развития колоректального рака .....	12
Классификация и стадирование рака ободочной и прямой кишок .....	15
Клинико-анатомические формы рака ободочной кишки .....	17
Диагностика .....	18
Ранняя диагностика и скрининг рака толстой кишки .....	18
Рак ободочной кишки .....	20
Обследование больных раком ободочной кишки .....	20
Клиника рака ободочной кишки .....	22
Осложнённые формы рака ободочной кишки .....	23
Рентгеновские методы обследования .....	24
Эндоскопическое исследование (колоноскопия) .....	25
Лечение рака ободочной кишки .....	25
Хирургическое лечение рака ободочной кишки .....	26
Паллиативное и комбинированное лечение опухолей ободочной кишки .....	28
Комбинированная терапия рака ободочной кишки .....	29
Лучевая терапия .....	30
Результаты лечения рака ободочной кишки .....	31
Диспансерное наблюдение за больными раком ободочной кишки .....	32
Профилактика рака ободочной кишки .....	33
Рак прямой кишки .....	33
Диагностика рака прямой кишки .....	35
Лечение рака прямой кишки .....	36
Комбинированная терапия рака прямой кишки .....	38
Лучевая терапия .....	38
Рекомендации ESMO по лечению рака прямой кишки .....	43
Список использованной литературы .....	47

УДК 616.345-006.6  
ББК 55.694.3  
К61

*Утверждено методическим советом ГБОУ ДПО ИГМАПО 28.06.2012*

Рецензенты:

В.Г. Лалетин – д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии ГБОУ ВПО ИГМУ;

В.А. Белобородов – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей хирургии с курсом урологии ГБОУ ВПО ИГМУ

Авторы:

*Р.И. Расулов, В.В. Дворниченко, Ю.К. Батороев,  
Н.А. Москвина, Е.В. Панферова*

**К61** Колоректальный рак: пособие для врачей / Р.И. Расулов [и др.]. – Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2012. – 48 с.

Посвящено актуальным вопросам диагностики, клиники и лечения пациентов со злокачественными новообразованиями толстой кишки, современным возможностям лучевой терапии при данной патологии.

Предназначено для онкологов, радиологов и врачей общей лечебной сети.

УДК 616.345-006.6  
ББК 55.694.3

© ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2012

---

Формат 60x84 1/16. Гарнитура Arial. Бумага SvetoCopi.  
Уч.-изд. л. 3,0. Тираж 100. Заказ 1/155.

Отпечатано в РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО.  
664079, Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, к. 302.  
Тел (3952)46-69-26. E-mail: igjuvpress@yandex.ru

## Введение

Рак толстой кишки (РТК) – часто встречающаяся патология: индивидуальный риск развития данного заболевания достигает 5–6 %. Ежегодно в мире диагностируют около 1 млн новых случаев РТК [Boyle, 2002; Faivre, 2002; Paparolychroniadis, 2004].

РТК характеризуется колоссальными географическими и этническими колебаниями встречаемости. Принято считать, что колоректальный рак более характерен для индустриализованных стран. Подобное представление в целом соответствует действительности: РТК наиболее часто встречается в США, Канаде, Японии, в то время как в Индии, Китае, Вьетнаме заболеваемость примерно в 10-20 раз ниже. Предполагается, что причины подобных различий связаны с характером питания: в регионах с «западным» стилем жизни наблюдается высокое потребление мясных продуктов и жиров животного происхождения, тогда как в менее богатых странах преобладающую часть рациона составляет растительная пища, в частности фрукты и овощи. Следует подчеркнуть, что роль диеты в формировании риска развития РТК выглядит очевидной лишь в наблюдениях описательного характера. Тщательно спланированные проспективные исследования, выполненные в русле аналитической эпидемиологии, заставляют воздерживаться от окончательных выводов [Boyle, 2002].

В России в 2008 году зарегистрировано 31 732 новых случая рака ободочной кишки и 23987 – рака прямой кишки. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения рак ободочной кишки занимает 5-е место (5,7 %), женского населения – 4-е место (7 %). Доля рака прямой кишки в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения составляет 5,1 % (6-е место), женского населения – 4,7 % (8-е место). В целом колоректальный рак (КРР) – 2-е по распространенности онкологическое заболевание у мужчин и третье – у женщин. Прирост абсолютного числа заболевших раком ободочной кишки с 2003 по 2008 гг. составил 11,6 % у мужчин и 13,4 % у женщин; раком прямой кишки – 8 % у мужчин и 5 % у женщин.

В структуре смертности населения России от злокачественных новообразований колоректальный рак занимает второе место после рака лёгкого. В 2008 году в России от колоректального рака умерли 37901 человек, из них 21219 от рака ободочной кишки и 16692 от рака прямой кишки. В структуре смертности мужчин рак ободочной кишки занимает 4-е место (5,6 %), рак прямой кишки – 5-е место (5,3 %); у женщин рак ободочной кишки занимает 3-е место (9,5 %), рак прямой кишки – 5-е место (6,4 %). Смертность от рака ободочной кишки в России с 2003 по 2008 гг. увеличилась на 5,2 % у мужчин и на 8,1 % у женщин.

Для Иркутской области проблема лечения КРР является актуальной. В структуре онкозаболеваний на 2009 год рак ободочной кишки составляет 6,0 %, рак прямой кишки – 4,6 %. В совокупности на данную патологию

## Список сокращений

АФП	альфа-фетопроtein
КТ	компьютерная томография
КРР	колоректальный рак
МРТ	магнитно-резонансная томография
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РТК	рак толстой кишки
РЭА	раковоэмбриональный антиген
УЗИ	ультразвуковое исследование
ТМЕ	удаление мезоректальной клетчатки

Повышают риск:

- избыточное употребление жиров;
- избыточное питание;
- употребление алкоголя;
- употребление пищи с ограниченным содержанием клетчатки.

Понижают риск:

- употребление пищи с повышенным содержанием клетчатки;
- витамин D;
- кальций;
- ацетилсалициловая кислота.

### *Генетические синдромы*

*Диффузный семейный полипоз* представляет собой наиболее важный и наиболее частый из факторов развития рака ободочной кишки. Это заболевание передается по аутосомно-доминантному признаку и нередко поражает нескольких членов семьи. Полипы чаще всего начинают расти и клинически проявляться после 10-летнего возраста и могут поражать не только ободочную кишку, но и весь желудочно-кишечный тракт. Количество полипов в ободочной кишке при диффузном полипозе варьирует от нескольких сотен до нескольких тысяч. Диффузный семейный полипоз толстой кишки принято рассматривать как *облигатный предрак*, который, если его не лечить, в 100 % случаев превращается в рак. Озлокачествление полипов при диффузном полипозе наиболее часто наблюдается в возрасте от 20 до 40 лет, то есть раньше, чем развитие рака *de novo* без предсуществующего полипоза. Радикальное лечение диффузного полипоза может быть проведено только хирургически. Выполняется удаление пораженной полипами толстой кишки с сохранением по возможности тех ее сегментов, которые могут быть санированы эндоскопически и за которыми в последующем можно проводить постоянное наблюдение. Родственники по прямой линии больных диффузным семейным полипозом также подлежат тщательному обследованию с применением фиброколоноскопии. Среди больных диффузным полипозом принято выделять несколько синдромов, сочетающихся либо с другой онкологической патологией, либо иными клиническими признаками этого заболевания. Так, *синдром Гарднера – Тернера* включает наличие полипоза ободочной и прямой кишки в сочетании с доброкачественными опухолями костей, мягких тканей и кожи. *Синдром Пейтца – Джигерса* характеризуется полипозом всего желудочно-кишечного тракта с пигментацией губ и щек. *Болезнь Тюрка* проявляется диффузным полипозом толстой кишки и опухолями центральной нервной системы. Указанный синдром передается по аутосомно-рецессивному признаку. Несмотря на то, что риск развития КРР при указанных синдромах ниже, чем при диффузном семейном полипозе, он в несколько раз

приходится 10,6 %, и она занимает 3-е место, уступая только лишь раку легких и раку кожи с меланомой.

Анализ последних 5 лет показал, что в среднем ежегодно в Иркутской области регистрируется  $903,2 \pm 27,68$  новых случаев колоректального рака.

### Этиопатогенез

**Факторы риска.** Принято считать, что риск развития КРР в европейской популяции составляет 4–5 %, это означает, что в течение жизни 1 из 20 человек заболевает раком этой локализации.

В настоящее время известны следующие основные факторы риска заболевания раком ободочной кишки:

- возраст пациентов старше 50 лет;
- особенности питания;
- генетические синдромы:
  - диффузный семейный полипоз;
  - синдром Гарднера –Тернера;
  - синдром Пейтца – Джигерса;
  - болезнь Тюрка;
- предшествующие заболевания:
  - наличие аденом ободочной кишки;
  - наличие язвенного колита;
  - болезнь Крона ободочной кишки;
  - ранее перенесенный рак ободочной кишки;
  - ранее перенесенный рак женских гениталий или молочной железы;
- наличие в анамнезе КРР у кровных родственников.

**Возраст** в настоящее время рассматривается как один из основных факторов риска развития рака ободочной кишки. Уже после 40 лет среди формально здорового населения возрастает количество аденом и новообразований толстой кишки. У лиц старше 40 лет аденомы развиваются в 5–10 %, причем с возрастом частота их нарастает и в 50–59 лет достигает 35 %. После 50 лет риск развития КРР удваивается в каждую последующую декаду жизни. Так, лица старше 50 лет составляют лишь 37 % населения Великобритании, в то время как на эту группу приходится 95 % от общего числа заболевших раком толстой кишки. В настоящее время практически все программы скрининга КРР предусматривают обязательное обследование населения старше 50 лет, даже при отсутствии жалоб на дисфункцию кишечника.

**Особенности питания** рассматривают как фактор риска развития и одновременно профилактики рака этой локализации. Ниже представлены диетические факторы, связанные с повышенным и пониженным риском возникновения рака ободочной кишки.



количество белка и животных жиров и недостаточно грубой волокнистой растительной клетчатки. Принято считать, что наиболее существенным фактором в развитии рака толстой кишки является образование веществ, обладающих повреждающим воздействием на слизистую оболочку кишки. Установлено, что избыточное содержание животного жира повышает содержание желчных кислот в кишечнике, которые рассматриваются как потенциально канцерогенные вещества из-за их структурного сходства с полициклическими углеводородами. Последние, как известно, являются промоторами канцерогенеза. Многие годы обсуждается вопрос о возможности и частоте озлокачествления аденом ободочной кишки. Большинство исследователей полагают, что полипы толстой кишки, особенно множественные, являются предраковым заболеванием и большая часть карцином проходит стадию железистого полипа (рис. 2).

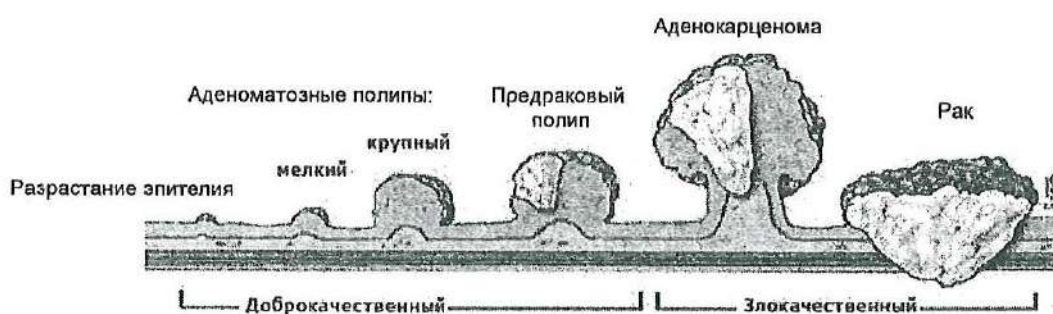


Рис. 2. Этапы развития рака

В пользу возможности озлокачествления аденом говорит следующее:

- Пациенты, имеющие аденомы ободочной кишки, подвержены более высокому риску развития этой локализации рака.
- Аденомы и карциномы ободочной кишки нередко располагаются в одних и тех же ее сегментах.
- Аденомы ободочной кишки встречаются в более молодом возрасте, чем рак этой локализации, и это позволяет предполагать, что аденомы предшествуют развитию карцином.
- В странах, в которых рак ободочной кишки встречается часто, отмечается также высокая частота аденом ободочной кишки. И наоборот, низкая частота рака ободочной кишки во многих странах сочетается с низкой частотой аденом.

Степень эпителиальной дисплазии в аденоме обычно позитивно коррелирует с её размерами. Нередко в аденоме можно видеть небольшие фокусы карциномы, которые располагаются исключительно в пределах аденомы, не распространяясь на окружающую слизистую оболочку кишки.

Наиболее частыми типами полипов толстой кишки являются:

- аденоматозные полипы или аденомы,

выше, чем в общей популяции. Поэтому такие больные подлежат ежегодному обследованию с проведением им колоноскопии. Для активного выявления пациентов с указанными синдромами при их обследовании следует обращать внимание на наличие опухолей кожи и мягких тканей (фибром, липом, лейомиом, нейрофибром), остеом, пигментации кожи лица и губ, изменений формы пальцев в виде «барабанных палочек». Перечисленные признаки могут свидетельствовать о наличии одного из указанных синдромов с полипозом толстой кишки и являются показанием для углубленного обследования подобных пациентов. По современным представлениям лица, имеющие высокий риск развития рака толстой кишки, обусловленный наследственными факторами, должны подвергаться генетическому консультированию и проведению тщательного скрининга в возрасте после 35 лет [Markowitz, 1999]. В последние годы, в результате генетических исследований из группы спорадически развивающихся раков толстой кишки выделен *наследственный неполипозный рак ободочной кишки*, который составляет около 10 % процентов среди всех раков толстой кишки. Указанная патология нередко сопровождается развитием других локализаций опухолей. Эта форма рака распознается далеко не всегда из-за отсутствия отчетливых клинических маркеров, в первую очередь таких, как множественные полипы [Todor V. et al., 1998].

**Предшествующие заболевания.** Наличие аденом ободочной кишки является одним из самых существенных факторов риска развития рака. Аденомы (полипы) являются весьма распространенной патологией слизистой оболочки кишечника. Несмотря на то обстоятельство, что в экспериментальных условиях показана возможность развития рака толстой кишки на фоне неизменной слизистой оболочки [Пожарисский, 1978], подавляющее число как отечественных, так и зарубежных авторов полагают, что рак ободочной кишки в большинстве случаев развивается из аденом [Федоров, 1987; Мельников, 1989; Markowitz, 1999; Read, 1999]. Выявление таких пациентов позволяет относить их в группу повышенного риска развития рака толстой кишки. Необходимость хирургического удаления аденоматозных полипов ободочной кишки с целью профилактики рака в настоящее время общепризнана. Одиночные полипы обычно протекают без патогномичных симптомов, и их выявляют чаще всего случайно при обследовании толстой кишки в связи с дисфункцией кишечника. Исследование частоты полипов толстой кишки у лиц, не предъявляющих жалоб со стороны кишечника, показывает, что при жизни полипы этой локализации не обнаруживают у 30 % пациентов. При этом следует отметить, что с увеличением возраста увеличивается количество полипов, располагающихся в проксимальных сегментах ободочной кишки, то есть в поперечной ободочной, восходящей и слепой кишке. Нередко имеет место сочетание полипов толстой кишки и карцином. Подавляющее число полипов ободочной кишки протекает практически бессимптомно. Причины развития аденом толстой кишки к настоящему времени окончательно не выяснены. Многие исследователи указывают на возможную роль так называемого «западного» рациона питания, содержащего большое

ваться повреждениями некоторых других генов, например MYH. Вторая группа наследственных РТК ассоциирована с так называемым синдромом наследственного неполипозного рака толстой кишки (HNPCC, hereditary nonpolyposis colorectal cancer). HNPCC-синдрому присуще существование фенокопий, то есть наличие нескольких генов (hMLH1, hMSH2, hMSH3, hMSH6, hPMS2), мутация в которых вызывает идентичные фенотипические отклонения. Все перечисленные гены отвечают за «мисматч» репарацию ДНК; их инактивация проявляется картиной так называемой «микросателлитной нестабильности». Большинство РТК возникают спорадически. Предполагается, что риск спорадического РТК может модифицироваться нормальными вариациями генома генными полиморфизмами. Однако многочисленные попытки обнаружить взаимосвязь между риском развития РТК и генетическим полиморфизмом систем метаболизма канцерогенов, репарации ДНК, контроля клеточного цикла и т.д. не привели к сколь либо значимым результатам [de Jong, 2002].

### ***Варианты молекулярного патогенеза РТК***

Интересной особенностью РТК является существование принципиально разных вариантов молекулярного патогенеза этого заболевания. Более 85 % РТК демонстрируют так называемую хромосомальную нестабильность (chromosomal instability, CIN), выражающуюся в множественных делециях, амплификациях и перестройках больших участков хромосом. Подобное состояние генома характерно практически для всех новообразований, включая раки молочной железы, яичника, предстательной железы, желудка и т.д. Механизмы возникновения хромосомальной нестабильности изучены плохо; одним из иницирующих звеньев может служить мутация в гене BUB1. Альтернативный вариант патогенеза РТК подразумевает упомянутую выше микросателлитную нестабильность (microsatellite instability, MSI). ДНК подобных опухолей содержит огромное количество микромутаций, поражающих моно-, ди- и тринуклеотидные повторы (RER+, replication error phenotype); в то же время структура хромосом в MSI+ РТК остаётся достаточно интактной. В последнее время стали выделять новый тип патогенеза РТК, который проявляется в избыточном метилировании так называемых CpG островков (CpG island methylator phenotype, CIMP). Обозначение CpG применяется для пар цитозин-гуанин, расположенных последовательно на одной и той же цепи ДНК. Цитозины, предшествующие гуанину, демонстрируют повышенную чувствительность к метилированию. Регуляторные (промоторные) области генов характеризуются накоплением большого количества CpG пар. Если последние подвергаются метилированию, то происходит угнетение транскрипции соответствующего гена. CIMP+ фенотип может ассоциироваться с MSI+ фенотипом, так как нестабильность баланса метилирования зачастую приводит к инактивации гена hMLH1 [Haydon, 2002; Bellacosa, 2003; Kondo, 2004].

- ювенильные полипы,
- гиперпластические полипы.

*Болезнь Крона ободочной кишки* (гранулематозный колит) по современным оценкам также рассматривается как фактор риска развития рака. Хотя возникновение новообразований наблюдается не так часто, как на фоне язвенного колита, частота кишечной дисплазии и озлокачествления слизистой оболочки при этой патологии в несколько десятков раз выше, чем среди общей популяции. При этом риск развития рака толстой кишки возрастает с увеличением срока существования болезни Крона. Как и при язвенном колите, у пациентов с болезнью Крона опухоли развиваются в более молодом возрасте, нередко локализуются в проксимальных отделах ободочной кишки и носят множественный характер. Развитие рака при болезни Крона связывают с иммунным дефицитом и хроническим воспалением слизистой оболочки толстой кишки.

Пациенты с болезнью Крона нуждаются в таком же ежегодном колоноскопическом скрининге, как и при язвенном колите, с выполнением у них множественных биопсий слизистой оболочки.

*Ранее перенесенные опухоли толстой кишки, женских гениталий и молочной железы*, а также наличие карцином этих локализаций в семейном анамнезе по современным представлениям также являются факторами риска возникновения рака ободочной кишки. Эти факторы выявляются у 23 % всех больных раком толстой кишки. Увеличение частоты КРР среди лиц, имеющих опухоли репродуктивных органов, а также наличие в слизистой оболочке толстой кишки рецепторов эстрогенов и прогестерона позволяет относить опухоли ободочной кишки к группе гормонально-зависимых опухолей. Из этого, однако, не следует, что для лечения может быть рекомендована гормонотерапия. Следует также отметить, что у женщин, регулярно применяющих гормональные средства контрацепции, в два раза уменьшается частота рака толстой кишки. Это обстоятельство позволяет некоторым авторам считать возможным назначение эстрогенов в группе постменопаузальных женщин для уменьшения риска развития КРР [Paganini-Hill, 1999]. Это предложение нуждается в подтверждении в условиях популяционных исследований.

### ***Наследственные и спорадические РТК***

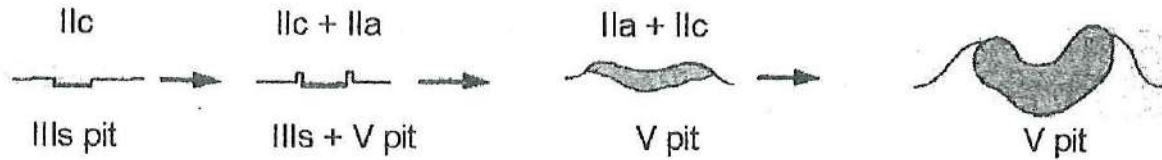
До 5 % РТК составляют наследственные раки, предрасположенность к которым передаётся по аутосомно-доминантному типу. Наследственные РТК-ассоциированные синдромы подразделяются на 2 группы. Первую составляет так называемый семейный полипоз толстой кишки (FAP, familial adenomatous polyposis). Он проявляется возникновением сотен полипов толстой кишки, некоторые из которых неминуемо трансформируются в злокачественную опухоль. FAP-синдром чаще всего сопряжён с мутацией в гене APC, хотя сходные по клинической картине проявления могут вызы-

определяться большим числом опухолей: ниже изложенные случаи должны быть тщательно исследованы. Количество и число опухолей является решающим фактором в изучении процесса развития – гистологическая локализация или морфологические изменения – колоректальных опухолей. Тем не менее, так как эти исследования основываются на клинических наблюдениях, которые сильно зависят от легкости обнаружения, нужно признать, что они иногда пристрастны.

С 1970 гг. находками раннего КРР были в основном случаи рака полиповидной (выпуклой) формы, поэтому полагали, что выпуклые формы раннего КРР развились во 2-й тип по классификации Бормана. В 1980-х годах в дополнение к этой выпуклой форме КРР были открыты плоская выступающая и углубленная с выступающим краем формы (IIa и IIa + IIc). У этих раковых опухолей охват подслизистой был настолько велик, что привлек внимание клиницистов. Эти формы карцином были более 10 мм. Поэтому можно сказать, что были открыты только раковые опухоли, обширно поражающие подслизистый слой (sm – рак) или последняя стадия подслизистого рака. Считалось, что форма опухоли IIa + IIc развилась из формы IIa. В конце 1980-х годов были обнаружены не только малые опухоли, но и опухоли углубленной формы, что помогло установить основные принципы биологического поведения КРР (рис. 3).

Прямой путь

Углубленная форма: de novo



Горный путь

Полиповидная (выпуклая) форма: последовательность аденома – карцинома

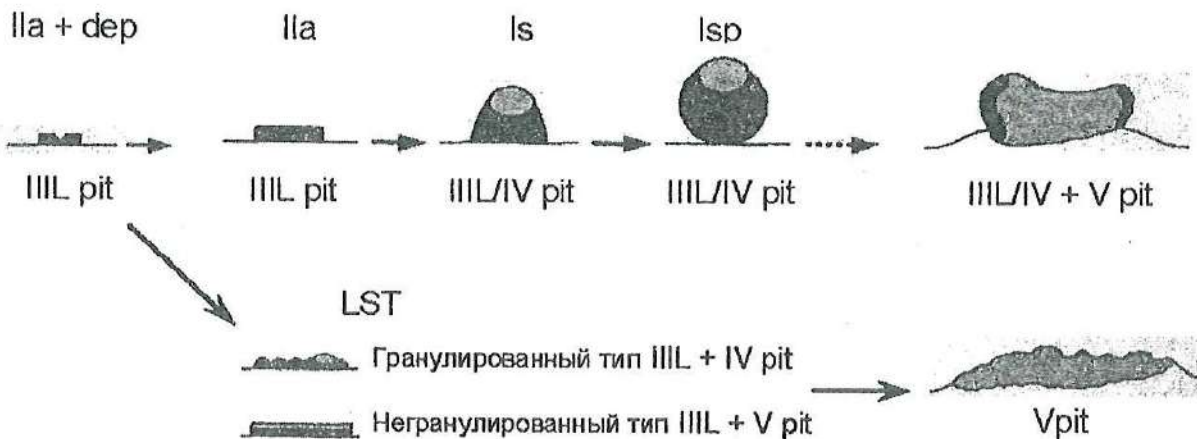


Рис. 3. Схема развития колоректального рака

## *Гены, вовлечённые в патогенез РТК*

Патогенез РТК включает как активацию онкогенов, так и инактивацию супрессорных генов. Примерно в половине РТК отмечаются мутации в «горячих» кодонах гена KRAS. Мутация KRAS препятствует отщеплению фосфатной группы от кофактора данного белка, гуанозин-трифосфата (ГТФ), то есть нарушает механизм негативной ауторегуляции его активности. В результате мутированный KRAS инициирует митогенный сигнал, что способствует безостановочному делению стволовых клеток кишечного эпителия.

Наиболее известным супрессорным геном, вовлечённым в развитие РТК, является ген p53. Ген p53 отвечает за стабильное состояние генома; при возникновении повреждений ДНК происходит активация p53, что, в конечном счете, приводит к суициду клетки-хозяина – апоптозу. Инактивация гена p53 позволяет клетке накапливать мутации, в том числе повреждения, которые активируют онкогены и инактивируют антионкогены. Мутации в гене p53, как правило, носят «точковый» характер, хотя могут наблюдаться и его делеции. С инактивацией гена p53 принято связывать частую встречаемость потерь гетерозиготности хромосомы 17p в РТК [Houlston, 2001; Grady, 2002].

Другим характерным для РТК повреждением является инактивация гена APC, расположенного на хромосоме 5q. Ген APC участвует в процессах клеточной адгезии и является составляющей сигнального каскада Wnt. В РТК с интактным APC часто отмечается повреждение другого участника Wnt-каскада – гена бета-катенина. Перечисленные нарушения в конечном счёте приводят к активации транскрипции ряда онкогенов, например MYC и CCND1. Делеции хромосомы 18q раньше связывали с инактивацией супрессорного гена DCC. За последнее время к генам-кандидатам, расположенным в этом регионе, прибавились SMAD2 и SMAD4 [Houlston, 2001; Grady, 2002].

Следует отметить, что РТК является идеальной моделью для изучения фундаментальных аспектов канцерогенеза. Для РТК в наивысшей степени характерна стадийность морфологической трансформации, которая, в свою очередь, обусловлена стадийностью накопления РТК-ассоциированных мутаций в онкогенах и супрессорных генах. Работы, посвящённые молекулярным закономерностям прогрессии неопластических изменений кишечного эпителия, стали классикой молекулярной онкологии [Fearon, 1990; Houlston, 2001; Fearnhead, 2002].

## *Гипотеза развития колоректального рака*

Гипотезы о развитии КРР постоянно меняются. Традиционно биологическое поведение колоректальных опухолей, как и раковых опухолей в целом, исследовалось с двух позиций: гистологической локализации и изменения в макроскопической картине. Так же, как в карциномах желудка, последовательные изменения в макроскопической картине КРР должны

## Классификация и стадирование рака ободочной и прямой кишок

Существует несколько классификаций рака ободочной кишки: классификация TNM, классификация Duke's (1932) – более распространенная в Северной Америке и Европе, и классификация Astler-Coller.

В наиболее распространенной в мире классификации TNM показатель T отражает глубину инвазии первичной опухоли в стенку кишки, N – состояние регионарных лимфоузлов, M – наличие или отсутствие отдаленных метастазов.

### TNM клиническая классификация (2002)

- T** – первичная опухоль.
- T<sub>x</sub>** – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
- T<sub>0</sub>** – первичная опухоль не определяется.
- T<sub>is</sub>** – carcinoma in situ: внутриэпителиальная опухоль или инвазия базальной мембраны\*.
- T<sub>1</sub>** – опухоль распространяется на подслизистый слой.
- T<sub>2</sub>** – опухоль распространяется на мышечный слой.
- T<sub>3</sub>** – опухоль проникает через мышечный слой в субсерозный слой или в ткань перитонизированных областей вокруг ободочной и прямой кишок.
- T<sub>4</sub>** – опухоль непосредственно распространяется на соседние органы или структуры\*\* и/или прорастает висцеральную брюшину\*\*\*.

\*Включает случаи, когда опухолевые клетки размещены в железистой части базальной мембраны (интраэпителиально или внутри слизистой) без распространения через мышечный слой слизистой оболочки в подслизистый слой.

\*\*Прямое распространение при T<sub>4</sub> обозначает распространение на другие сегменты ободочной и прямой кишок путём прорастания сером, например, врастания слепой кишки в сигмовидную.

\*\*\*Опухоль, которая макроскопически прилежит к другим органам или структурам, классифицируется как T<sub>4</sub>. Однако, если в месте контакта при микроскопическом исследовании опухоль не определяется, то она должна классифицироваться как T<sub>3</sub>. Подстадии V и L должны применяться для определения наличия (V1 и L1 – микроскопическая инвазия, V2 и L2 – макроскопическая инвазия) или отсутствия инвазии кровеносных и лимфатических сосудов.

- N** – регионарные лимфатические узлы.

Сегмент	Регионарные узлы
Слепая кишка	Периколические, впереди и сзади слепой кишки, а также вдоль подвздошно-кишечной, правой ободочной артерий
Восходящая кишка	Периколические, а также вдоль подвздошно-кишечной, правой и средней ободочной артерий
Печёночный угол	Периколические, а также вдоль правой и средней ободочной артерий

Опухоль углубленной формы *de novo* (IIc) обычно имеет ямочную структуру (*pit pattern*) типа IIIs. По мере того, как опухоль растет, появляется реактивное возвышение соседней нормальной слизистой (IIc + IIa). Когда опухоль затрагивает подслизистый слой, ямочная структура становится неструктурной (тип V). Затем рак распространяется на подслизистый слой, и вся опухоль становится отчасти приподнятой (IIa + IIc). Предполагают, что развитие инвазивного рака из углубленной формы карциномы происходит за короткий период времени. Другой путь характеризуется, по-видимому, постоянным ростом опухоли вверх. Сначала появляются маленькие аденомы плоской или отчасти углубленной формы (IIb, IIa + *dep*). В противопоставление углубленному раку, маленькие аденомы имеют ямочную структуру IIII типа. По мере того, как опухоль растет, она может принять форму слегка приподнятую (IIa), сидячую (Is), на широком основании (Isp) и на ножке (Ip). Более крупные полипы обычно имеют IV тип ямочной структуры. Как только аденомы становятся очень большими, появляется очаговый рак. Злокачественная часть медленно распространяется внутри опухоли и заменяет аденоматозную ткань. Часть, в которой рак поражает подслизистый слой, имеет V тип ямочной структуры. По-видимому, требуется много времени, чтобы аденома стала инвазивным раком.

Предполагают, что некоторые аденомы растут скорее горизонтально, чем вертикально. Возможно, что некоторые LSTs (горизонтально распространяющиеся опухоли) становятся злокачественными, когда достигают значительных размеров.

Ushio в своей статье «Ретроспективное рентгенологическое обследование карциномы кишечника» сообщает, что из 61 случая развитого рака, с анамнезом более одного года, 80,3 % в начале были опухоли сидячей формы, 14,8 % – неизвестной формы и только 4,9 % – на ножке. Автор предупреждал, что клиницисты должны быть осторожны с опухолями сидячей формы, которые в большинстве своем прогрессируют в инвазивные раковые опухоли, акцентируя внимание на опухоли формы IIa + IIc, которая достигает размера 10–19 мм и обычно развивается в стенозирующую инвазивную опухоль за несколько лет. Поскольку рентгеновское обследование не подходит для того, чтобы обнаружить малые опухоли, более мелкие формы IIc или IIa + IIc можно не увидеть. Ushio так же обращает внимание на возможность того, что опухоли неизвестной первоначальной формы, которые составляют 14,8 % инвазивных форм рака, могли бы быть плоской или углубленной формы.

Nishizawa сообщает, что размер аденоматозных полипов, за которыми наблюдали более одного года, не увеличился в 281 случае. По данным Ishikawa, за длительный период наблюдения в 90 % аденомы не изменились или немного ( $\pm 2$  мм) изменились в размере. Эти исследования показывают, что аденомы фактически не изменяются в размере в течение нескольких лет.



*pTNM патоморфологическая классификация.* Категории pT, pN и pM отвечают категориям T, N и M.

**pN0** Материал для гистологического исследования после регионарной лимфаденэктомии должен включать не меньше 12 лимфатических узлов.

### Группирование по стадиям

				Дюкс (Dukes')*	MAC
Стадия 0	Tis	N0	M0	-	-
Стадия I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
Стадия IIA	T3	N0	M0	B	B2
Стадия IIB	T4	N0	M0	B	B3
Стадия IIIA	T1, T2	N1	M0	C	C1
Стадия IIIB	T3, T4	N1	M0	C	C2/C3
Стадия IIIC	Любое T	N2	M0	C	C1/C2/C3
Стадия IV	Любое T	Любое N	M1	-	D

\* Стадия B по Дюксу состоит из различных прогностических групп: более благоприятной (T3N0M0) и менее благоприятной (T4N0M0), также как стадия C по Дюксу (любое TN1M0 и любое TN2M0). MAC – это модифицированная классификация Astler-Coller.

**R** – резидуальная опухоль

**R0** – полная резекция, края гистологически отрицательные, после резекции не осталось опухоли.

**R1** – неполная резекция, края гистологически поражены, после резекции остались микроскопические признаки опухоли.

**R2** – неполная резекция, поражены края или после резекции остались видимые признаки опухоли.

### Клинико-анатомические формы рака ободочной кишки

Выделяют 3 формы:

- экзофитная (полиповидная, ворсинчато-папиллярная, узловая);
- эндофитная (инфильтрирующая, язвенно-инфильтративная, циркулярно-стриктурирующая);
- переходная или смешанная.

Рак с преимущественно экзофитной формой роста чаще наблюдается в правой половине ободочной кишки, а с преимущественно инфильтрирующим характером роста – в левой половине ободочной кишки.

Согласно отечественной гистологической классификации различают следующие формы опухолей ободочной кишки: аденокарцинома, со-

Поперечная ободочная кишка	Периколические, а также вдоль средней ободочной артерии
Селезёночный угол	Периколические, а также вдоль средней и левой ободочной, нижней брыжеечной артерий
Нисходящая кишка	Периколические, а также вдоль левой ободочной, нижней брыжеечной и сигмовидной артерий
Сигмовидная кишка	Периколические, а также вдоль нижней брыжеечной, сигмовидной и сигмовидной брыжеечной артерий
Ректосигмовидный отдел	Периколические и периректальные, а также вдоль левой ободочной, сигмовидной брыжеечной, нижней брыжеечной, верхней прямокишечной (геморроидальной) и средней прямокишечной (геморроидальной) артерий
Прямая кишка	Периректальные, а также вдоль нижней брыжеечной, латеральной подвздошной, внутренней подвздошной, подвздошного выступа (Герота), верхней прямокишечной (геморроидальной), средней прямокишечной (геморроидальной) и нижней прямокишечной (геморроидальной) артерий

**Nx** – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

**N0** – нет признаков поражения регионарных лимфатических узлов.

**N1** – имеются метастазы в 1–3 регионарных лимфатических узлах.

**N2** – имеются метастазы в 4 и больше регионарных лимфатических узлах.

*Примечание:* Опухолевый узел размером более 3 мм в диаметре в околотолстокишечной или околопрямокишечной жировой ткани без гистологических признаков резидуального лимфатического узла в опухолевой ткани классифицируется как метастаз в регионарные лимфатические узлы. Однако опухолевые узлы размером до 3 мм в диаметре классифицируются в категории Т как непосредственное распространение опухоли, то есть Т3.

**M** – отдалённые метастазы.

**Mx** – недостаточно данных для определения отдалённых метастазов.

**M0** – отдалённые метастазы не определяются.

**M1** – имеются отдалённые метастазы.

лагаются на использование достижений молекулярной медицины для ранней диагностики и скрининга РТК. Принцип соответствующих методик основывается на обнаружении в фекалиях ДНК-молекул, несущих РТК-ассоциированные мутации. Целесообразность данного подхода подкрепляется сведениями о повышенном слущивании опухолевых клеток в просвет кишечника, а также фактом уникальной чувствительности полимеразной цепной реакции (ПЦР), применяемой для идентификации ДНК-последовательностей. Однако молекулярная диагностика РТК также далека от практического внедрения. Во-первых, ни один из применяемых в настоящий момент молекулярных маркеров неопластического роста (мутации в генах KRAS и p53, нестабильность микросателлита BAT26, метилирование промоторных участков ряда генов, потери гетерозиготности и т.д.) не является универсальным для всех РТК. Во-вторых, обнаружение большинства из перечисленных опухолевых маркеров затруднено, если вообще возможно, в присутствии нормальной (то есть неопухолевой ДНК). И, наконец, широкому применению молекулярно-генетических методик препятствует их высокая стоимость [Muller, 2003; Davies, 2005].

Для скрининг-диагностики и диспансерного наблюдения за больными группы повышенного риска РТК предлагается определять группу онкомаркеров: раковоэмбриональный антиген (РЭА), карбогидратные антигены СА 19-9, СА 242, альфа-фетопроtein (АФП).

**РЭА** является онкофетальным белком, который обнаруживается в эпителиальных клетках пищеварительного тракта и бронхов. У взрослых людей РЭА продуцируется в очень ограниченном количестве эпителиальными клетками бронхов, молочной железы и кишечного тракта. В минимальных количествах РЭА обнаруживается в крови, плевральном экссудате, асцитической жидкости и спинномозговой жидкости.

Значения нормы: 0–5 нг/мл.

Пограничные значения: 5–8 нг/мл.

Патологические значения: >8 нг/мл.

**СА 19-9.** Распространенность СА 19-9 тесно связана с группами крови. При редко встречающейся группе Lewis (A/B) этот опухолевый маркер не вырабатывается. У взрослых вырабатывается в очень небольшом количестве эпителиальными клетками бронхов и пищеварительного тракта. В минимальных концентрациях присутствует в крови, плевральном экссудате, асцитической и спинномозговой жидкости. При раке прямой и сигмовидной кишки определяется в комбинации с РЭА.

Значения нормы : 0-30 МЕ/мл.

Пограничные значения: 30-40 МЕ/мл.

Патологические значения: 40 МЕ/мл и выше.

**СА 242.** Эпитоп антигена СА 242 представляет собой сиаловый углевод, который располагается на гликопротеине типа муцина в карциномах многих органов. Для диагностики и наблюдения за ходом болезни при раке ЖКТ исследуется в комбинации с РЭА.

Значения нормы: 0–30 МЕ/мл (медиана=6,4).

лидный рак, слизистый (перстневидно-клеточный) и скirrosный раки. Различают также три степени дифференцировки рака: высокодифференцированный, средней степени дифференцировки и низкодифференцированный раки.

### Международная морфологическая классификация рака ободочной кишки

Злокачественные опухоли	Встречаемость, %
Аденокарцинома	90–95
Муцинозная аденокарцинома	10
Перстневидно-клеточная карцинома	4
Сквамозно-клеточная карцинома	Менее 1
Аденосквамозная карцинома	Менее 1
Недифференцированная карцинома	Менее 1
Неклассифицируемая карцинома	Менее 1

### Диагностика

#### *Ранняя диагностика и скрининг рака толстой кишки*

КРР представляются исключительно привлекательной мишенью для онкологического скрининга. Действительно, РТК отличается чрезвычайно высокой встречаемостью, что оправдывает регулярное обследование здоровых индивидуумов. Более того, как упоминалось выше, для РТК типична чёткая, растянутая во времени стадийность злокачественной трансформации. Существенно, что ранние стадии заболевания характеризуются прекрасным прогнозом, в то время как РТК практически неизлечим при запущенном процессе. Не один из существующих на сегодняшний день подходов не пригоден для скрининга злокачественных новообразований толстой кишки. Колоноскопия – наиболее надёжный метод ранней диагностики РТК – не может широко использоваться в профилактических целях вследствие своего полуинвазивного характера, риска осложнений, а также высокой себестоимости. Определённую популярность получили биохимические и иммуногистохимические тесты, идея которых основывается на обнаружении скрытой крови в фекалиях пациента. Однако эти подходы не удовлетворяют потребностям клинической онкологии из-за низкой чувствительности и специфичности. Действительно, далеко не все РТК характеризуются кровотечением. С другой стороны, скрытое кровотечение может сопровождать многие неонкологические заболевания; более того, нарушение подготовительной диеты со стороны пациента, а именно, употребление в пищу кровь-содержащих продуктов (мяса), также приводит к ложноположительным результатам [Muller, 2003; Davies, 2005]. Большие надежды воз-

ных метастазах. Следует учитывать тот факт, что около половины больных при первом обращении к врачу уже имеют клинически определяемые проявления заболевания за пределами первичного очага, чаще в печени. Хотя наличие отдаленных метастазов не исключает оперативного вмешательства, информация о них крайне важна для планирования объема операции и последующего консервативного лечения.

Обследование больного с подозрением или установленным диагнозом рака ободочной кишки, как, впрочем, и любого другого пациента, необходимо начать с выяснения анамнестических данных, общего осмотра, пальпации и перкуссии. Эти простые и доступные любому врачу методы могут дать информацию не только о первичном очаге, если его удастся пальпаторно определить в брюшной полости, но и о метастазах в периферические лимфоузлы или мягкие ткани, а также позволят заподозрить наличие опухолевого плеврита. Неотъемлемой и наиболее информативной частью обследования безусловно являются инструментальные и лабораторные методы диагностики. Алгоритм обследования больного с подозрением на опухоль толстой кишки представлен ниже.

#### *Анамнез:*

- наличие у ближайших родственников рака толстой кишки, полипов или других злокачественных опухолей;
- наличие специфических жалоб.

#### *Осмотр и клиническое обследование:*

- осмотр кожных покровов и слизистых оболочек;
- пальпация периферических лимфоузлов;
- пальпация органов брюшной полости (асцит, гепатомегалия, опухолевые образования в брюшной полости);
- перкуссия и аускультация легких;
- пальцевое исследование прямой кишки;
- у женщин – осмотр молочных желез и консультация гинеколога.

#### *Лабораторные данные:*

- общий и биохимический анализы крови;
- РЭА.

#### *Инструментальное обследование:*

- тотальная колоноскопия;
- ирригоскопия;
- рентгенография органов грудной клетки;
- УЗИ органов брюшной полости;
- КТ органов брюшной полости (по показаниям);
- сканирование костей (рентгенография костей по показаниям);
- КТ головного мозга (при наличии неврологических симптомов).

**АФП.** Определение АФП имеет второстепенное значение. АФП вырабатывается желточным мешком, а позже и печенью плода. При достижении двухлетнего возраста уровень АФП составляет 5 мг/л и сохраняется на этом уровне у взрослых здоровых людей.

Пограничные значения: 5–10 МЕ/мл.

Патологические значения: 10 МЕ/мл и выше.

К дополнительным иммунологическим маркерам относится также опухолевая М2-пируваткиназа (Tumor M2-PK).

**Tumor M2-PK** – высокоспецифичный опухолевой белок, не обладает органоспецифичностью и может быть маркером выбора для диагностики разных опухолей. Выявляет специфический для опухолей метаболический статус вне зависимости от их локализации. Является маркером степени агрессивности злокачественной опухоли. В отличие от других онкомаркеров, используемых в клинической практике, является не накопительным, а метаболическим маркером, и наиболее рано и в достаточном для определения количестве поступает в кровоток. Определение содержания Tumor M2-PK дает возможность ранней диагностики опухолей, возникновения метастазов или рецидивов опухоли.

Пограничные значения: 15–20 Ед./мл.

Патологические значения: 20 Ед./мл и выше.

## **Рак ободочной кишки**

### ***Обследование больных раком ободочной кишки***

Приступая к обследованию больного с подозрением на наличие злокачественной опухоли ободочной кишки, следует четко представлять себе цели этого обследования. Во-первых, необходимо уточнить локализацию первичного очага. Для этого выполняют колоноскопию и рентгенологическое исследование толстой кишки с двойным контрастированием. Во-вторых, всегда нужно стремиться к получению морфологического диагноза еще до операции. Правда, некоторые считают, что рак ободочной кишки в большинстве случаев имеет характерную рентгенологическую и эндоскопическую картину, поэтому при наличии технических трудностей можно не стремиться к получению морфологической верификации диагноза, поскольку доброкачественные опухоли больших размеров, которые могут быть ошибочно расценены при рентгенографии как злокачественные, также должны быть удалены хирургически. В-третьих, чрезвычайно ценной является информация о местном распространении опухолевого процесса, в том числе прорастании в соседние органы. В-четвертых, следует помнить, что примерно у 5 % больных КРР на момент установления диагноза имеется более одного первичного очага, а 30 % пациентов имеют также синхронный аденоматоз кишки, который подвержен малигнизации. В-пятых, проведенное обследование должно дать информацию об отдален-

реакции, нарушения процессов гниения и брожения, повышения кишечной секреции.

3. Диспептическая форма составляет около 8,1 % случаев. Для нее характерны признаки желудочного дискомфорта. Отмечается тошнота, потеря аппетита, чувство тяжести и вздутия в эпигастральной области, отрыжка, срыгивание, периодически рвота. Затем появляются боли в животе, в основном, в верхнем отделе.

4. Опухолевая форма отмечается у 5,2 % больных при поражении подвижных участков кишки, покрытых брюшинным листком со всех сторон. При этой форме пальпаторно определяется подвижная или иммобильная, чаще безболезненная, плотная опухоль, другие симптомы могут отсутствовать.

5. Обтурационная форма рака ободочной кишки диагностируется в 13,8 % случаев, главным образом при локализации в левой половине ободочной кишки. К начальным признакам относится и болевой синдром. Боли вначале тупые, ноющие, без четкой локализации. Присоединяются запоры.

6. Псевдовоспалительная форма отмечается в 11,7 % случаев и обусловлена развитием очагов периколического воспаления (инфильтраты, абсцессы) вследствие опухолевой перфорации стенки кишки и выхода микрофлоры в окружающие ткани.

7. Неклассифицируемые случаи встречаются у 20,0 % больных раком ободочной кишки. При этой форме отсутствует органная специфичность. Эту форму можно установить лишь при тщательном изучении симптомов в динамике с учетом анатомо-физиологических особенностей различных отделов ободочной кишки.

### ***Осложненные формы рака ободочной кишки***

Осложненные формы рака ободочной кишки встречаются в 40–84,8 % случаев, совершенно очевидно, что практически все подобные случаи относятся к распространенному опухолевому процессу.

Обтурационная непроходимость отмечается как самое частое осложнение и наблюдается при раке сигмовидной, кишки, так как просвет её уже по сравнению с другими отделами, а каловые массы уже сформированы. При раке правой половины ободочной кишки явления непроходимости обычно возникают при опухолях больших размеров, так как пассаж жидкого кишечного содержимого сохраняется даже при сужении просвета кишки до 0,8–1,0 см.

В 5,1–7 % случаев встречается перфорация кишки, чаще всего вследствие распада опухоли. Кроме того, при наличии выраженной кишечной непроходимости проксимальнее опухоли вследствие увеличения диаметра кишки и трофических нарушений может развиваться истончение ее стенок вплоть до разрыва.

Основными инструментальными методами обследования этой категории больных являются рентгенологический, эндоскопический и ультразвуковой.

### *Клиника рака ободочной кишки*

Симптомы заболевания в большинстве случаев появляются тогда, когда растущая опухоль приводит к нарушению функции (проходимости) кишки или распространяется на окружающие органы и ткани, то есть в стадии местно-распространенного опухолевого процесса.

В результате сужения просвета кишки развивается клиника кишечной непроходимости, вначале компенсированной, затем – декомпенсированной:

- ухудшение аппетита;
- вздутие живота (сопровождается болями);
- запоры, сменяющиеся поносами (под влиянием микрофлоры выше места сужения развиваются процессы гнилостного брожения, что приводит к разжижению каловых масс);
- при полной непроходимости появляются тошнота, рвота, сухость во рту, жажда – свидетельствующие о развитии интоксикации.

Наличие крови в кале является одним из самых частых симптомов рака ободочной кишки. В результате распада опухоли и травматизации ее поверхности кровотечение может появиться уже в достаточно ранних стадиях и зачастую бывает первым симптомом заболевания. Боли, чаще умеренные и непостоянные, появляются при возникновении функциональных осложнений, поражении окружающих органов и развитии отдаленных метастазов.

Гипертермия часто сопровождает распространенный рак ободочной кишки в тех случаях, когда в результате прорастания стенки кишки развивается параколический инфильтрат или абсцесс.

В зависимости от сочетания симптомов и особенностей клинического течения заболевания в практической деятельности удобно различать следующие клинические формы рака ободочной кишки (Ганичкин А.М., 1970):

1. Токсико-анемическая форма. Встречается, в основном, при раке правой половины толстой кишки и составляет, в среднем, 11,5 % случаев. Анемии сопутствуют снижение трудоспособности, быстрая утомляемость, бледность кожных покровов, субфебрильная температура. Всасывание через измененную стенку кишки продуктов распада опухоли приводит к развитию интоксикации. У ряда больных отмечается повышение температуры тела.

2. Энтероколитическая форма отмечается в 28,9 % случаев. Проявляется поносами или запорами и их чередованием, вздутием или урчанием в животе, патологическими выделениями из заднего прохода - слизистыми, гнилостными, кровянистыми из-за присоединения воспалительной



## **Эндоскопическое исследование (колоноскопия)**

Эндоскопическое исследование является наиболее информативным методом в диагностике опухолей толстой кишки и позволяет выполнить:

- визуальную оценку локализации и распространения опухоли в просвете кишки;
- прицельную биопсию опухоли;
- визуализацию и удаление даже небольших по размеру аденом, не выявляемых рентгенологически.

Колоноскопия обязательна при наличии крови в кале, особенно в тех случаях, когда имеется сопутствующий кровоточащий геморрой.

**Эндоскопическое обследование при малых раках.** Ранние и малые раковые опухоли в толстой кишке в основном можно обнаружить при помощи колоноскопии, которая обследует слепую и ободочную кишку. Этот вид эндоскопии требует от врача специальных навыков и постоянной тренировки.

Неквалифицированный колоноскопист должен быть осторожным, чтобы не подвергнуть пациента риску и не причинить ему чрезмерную боль.

Полную колоноскопию можно выполнить двумя методами: первый метод предложил Тајита, суть его заключается в введении эндоскопа путем формирования альфа-петли, и второй метод разработал Shinya, его осуществляют путем сокращения кишки во время введения эндоскопа. Чаще используют второй метод.

Второй метод менее болезненный, чем первый, так как при введении эндоскопа сильно не раздувает кишку. Также он сокращает время введения эндоскопа до двух минут, при условии, что колоноскопист квалифицированный. Тем не менее безопасно ввести эндоскоп до слепой кишки за короткое время без флюороскопии очень сложно и требует практики даже у квалифицированного специалиста.

Для полной колоноскопии необходимо следующее: 1) правильная подготовка кишечника; 2) необходимая техника для колоноскопии; 3) тщательное обследование и лечение. Все эти требования детально описаны.

### ***Лечение рака ободочной кишки***

На сегодняшний день наиболее распространенной может считаться следующая схема лечения рака ободочной кишки с учетом степени распространенности опухолевого процесса:

0 стадия – иссечение опухолевого очага или полипа в пределах здоровых тканей.

I стадия – хирургическое лечение.

II стадия:

- хирургическое лечение;
- адъювантная терапия отдельным больным с плохим прогнозом и высоким риском рецидива заболевания.

Толстокишечно-желудочный свищ проявляется зловонной отрыжкой с каловым запахом, расстройствами стула после приема жидкой пищи, появлением в кале совершенно непереваренной пищи.

Толсто-тонкокишечные свищи чаще приводят к расстройствам стула и нарушениям усвоения пищи, в зависимости от уровня поражения тонкой кишки.

При точечной перфорации стенки кишки, прикрытой жировыми подвесками, сальником, тонкой кишкой, париетальной или висцеральной брюшиной и т. д. развивается параколический абсцесс. Это осложнение составляет 0,8–35 % случаев.

В 0,5–15 % случаев рак ободочной кишки осложняется кровотечением, которое редко бывает профузным.

Обследование больного с подозрением на рак ободочной кишки, начинается с выяснения анамнестических данных, общего осмотра, пальпации и перкуссии. С помощью этих простых и доступных методов можно получить информацию о первичном очаге, состоянии органов брюшной полости, периферических лимфоузлов и т. д.

Наиболее информативной частью обследования, безусловно, являются инструментальные и лабораторные методы диагностики.

### ***Рентгенологические методы обследования***

Исследование толстой кишки при подозрении на опухоль предполагает выполнение ирригоскопии с тугим заполнением толстой кишки контрастной взвесью и тщательным исследованием ее внутренних контуров и выявлением так называемых «дефектов наполнения».

Более информативным методом является ирригоскопия с двойным контрастированием, при которой сначала в просвет кишки вводится бариевая взвесь, а затем кишка раздувается воздухом. Этот метод позволяет выявлять даже опухоли небольших размеров.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости широко используется для обследования и в ряде случаев позволяет получить информацию о состоянии печени, почек, поджелудочной железы и забрюшинных лимфоузлов. Следует иметь в виду, что УЗИ менее чувствительно по сравнению с КТ, то есть чаще дает ложноположительные и ложноотрицательные результаты. Поэтому при возможности предпочтение следует отдавать КТ.

Рентгенография органов грудной клетки, позволяющая оценить состояние органов грудной полости, является обязательным исследованием, независимо от локализации опухоли.

Что касается всех остальных стадий рака ободочной кишки, то приходится констатировать, что основным методом, обеспечивающим стойкое излечение больных распространенным раком ободочной кишки, является хирургическое вмешательство с соблюдением принципов онкологического радикализма, зональности и футлярности.

Операция может считаться радикальной только в том случае, если наряду с достаточно широкой резекцией участка кишки, пораженного опухолью, удаляется и зона возможного регионарного метастазирования, определяемая в строгом соответствии с локализацией опухоли в толстой кишке. Лимфаденэктомия является обязательным компонентом радикальной операции, необходимым для стадирования процесса и определения тактики лечения.

В свете современных представлений обязательному гистологическому исследованию должны подлежать:

- первичная опухоль с глубиной инвазии в слои кишечной стенки;
- края резецированной кишки (проксимальный и дистальный);
- не менее 12 удаленных регионарных лимфатических узлов.

В настоящее время адьювантная (химиолучевая) терапия является стандартной при наличии у больного регионарных лимфогенных метастазов.

При раке слепой и восходящей ободочной кишки для радикального удаления зон регионарного метастазирования необходима правосторонняя гемиколонэктомия с резекцией 10-15 см тонкой кишки (вследствие неизбежного нарушения ее кровоснабжения после перевязки сосудов), перевязкой и пересечением основных стволов подвздошно-ободочнокишечной и правой ободочнокишечной артерий, а также пересечение правой ветви средней ободочнокишечной артерии у места ее деления.

С учетом закономерностей лимфогенного метастазирования рака печеночного изгиба, для адекватного удаления регионарного лимфатического аппарата необходимо пересечение средней ободочнокишечной артерии у ее основания. Адекватным хирургическим вмешательством при данной локализации необходимо считать расширенную правостороннюю гемиколэктомию, с перевязкой и пересечением у основания подвздошно-ободочной, правой ободочнокишечной и средней ободочнокишечной артерий.

При опухолях средней части поперечной ободочной кишки могут поражаться лимфатические узлы, расположенные вдоль основного ствола средней ободочнокишечной артерии, правой ее ветви и правой ободочнокишечной артерии. Высока также вероятность метастатического поражения лимфатических узлов вдоль левой ободочнокишечной артерии и у основания нижней брыжеечной артерии. Поэтому оптимальным вариантом хирургического вмешательства в подобном случае следует считать субтотальную колонэктомию с перевязкой правой, средней и левой ободочнокишечных артерий.

III стадия:

- хирургическое лечение;
- адъювантная терапия.

IV стадия:

- хирургическое лечение:
  - ✓ удаление первичной опухоли или наложение обходного анастомоза в случае невозможности удаления опухоли;
  - ✓ удаление изолированных отдаленных метастазов (печень, яичники, легкие);
- химиотерапия;
- лучевая терапия;
- симптоматическое лечение.

### *Хирургическое лечение рака ободочной кишки*

Уровню современных требований, безусловно, соответствуют одномоментные хирургические вмешательства при всех локализациях рака ободочной кишки. Многомоментные операции применяются только по специальным показаниям при осложненном течении заболевания.

#### *Радикальное хирургическое лечение рака ободочной кишки*

Основные принципы хирургического лечения злокачественных опухолей ободочной кишки можно сформулировать следующим образом:

- ✓ строгое соблюдение принципов онкологического радикализма, в основу которого положено два кардинальных положения – достаточно широкий объем удаляемых тканей, в которых могут содержаться очаги опухолевого роста, и стремление к максимальному предотвращению диссеминации раковых клеток;
- ✓ обеспечение надежности оперативного вмешательства за счет применения современных хирургических методик;
- ✓ обеспечение качества последующей жизни больных и максимально возможное восстановление трудоспособности.

Исследования частоты развития метастазов в зависимости от глубины инвазии опухоли в слои кишечной стенки позволили сформулировать понятие раннего КРР как опухоли в пределах слизистой без регионарных метастазов (TisN0M0-T1N0M0) и обосновать адекватность выполнения в подобных случаях экономных хирургических вмешательств. Имеющийся достаточно большой опыт свидетельствует о том, что эндоскопическое удаление опухоли, ограниченной пределами слизистой оболочки стенки кишки, позволяет добиваться вполне удовлетворительных отдаленных результатов с 5-летней выживаемостью до 95 %.

циторедуктивных операций позволяет повысить уровень пятилетней выживаемости до 14–16 % при сохранении приемлемого качества жизни больных.

Особое внимание при лечении осложненного рака ободочной кишки уделяется надежности применяемых хирургических методик и, прежде всего, анастомозов. Именно в подобных случаях очень хорошо зарекомендовал себя дубликатурный анастомоз по методике Г.В.Бондаря (1982), несостоятельность которого даже на фоне перитонита встречается крайне редко.

### ***Комбинированная терапия рака ободочной кишки***

Несмотря на значительный прогресс клинической онкологии, хирургический метод остается ведущим в лечении больных раком ободочной кишки. Не вызывает сомнений, что операбельность больных раком ободочной кишки с каждым годом неуклонно возрастает. Однако анализ показывает, что это, прежде всего, результат повышения эффективности предоперационного обследования, расширения показаний к радикальным вмешательствам и совершенствования хирургических методик, но не улучшения ранней диагностики. В частности, в Западной Европе в связи с активным проведением программ скрининга до 2/3 больных раком ободочной кишки выявляют в резектабельных стадиях заболевания. И, тем не менее, впоследствии около 50 % из них погибают от отдалённых метастазов. Это свидетельствует о том, что на момент выявления первичной опухоли у многих из них уже имелись субклинические микрометастазы, которые на сегодняшний день практически невозможно выявить с помощью имеющихся в арсенале современной онкологии методов.

Достоверные критерии наличия субклинических микрометастазов в настоящее время не разработаны, есть только более или менее обоснованные факторы риска:

- наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах (N+);
- неблагоприятные морфологические характеристики первичной опухоли (низкая дифференцировка, инвазия и опухолевая эмболия кровеносных сосудов и т. д.);
- увеличение уровня содержания раково-эмбрионального антигена в сыворотке через 4–5 недель после операции.

До настоящего времени 5-фторурацил считается наиболее эффективным химиотерапевтическим препаратом при раке ободочной кишки. Его цитотоксический эффект значительно усиливается при совместном применении биохимических модуляторов (фолиевая кислота, или лейковорин). Так, схема 5-фторурацил + левамизол является стандартной схемой адьювантной терапии в США для больных раком ободочной кишки с регионарными метастазами. В Западной Европе стандартной схемой адьювантного лечения больных раком ободочной кишки считается комбинация

При раке левого изгиба ободочной кишки для выполнения адекватной лимфаденэктомии необходима перевязка основного ствола средней ободочнокишечной артерии и ее правой ветви, отступив на 4–5 см от развилки сосуда, и левой ободочнокишечной артерии и ее нисходящей ветви в месте формирования краевого сосуда. По границе нарушения артериального кровоснабжения удаляются дистальные  $2/3$  поперечно-ободочной кишки, нисходящая и проксимальная часть сигмы.

При раке нисходящей ободочной и сигмовидной кишок необходима левосторонняя гемиколэктомия, с обязательной перевязкой и пересечением нижней брыжеечной артерии у ее основания, для адекватного удаления основного лимфоколлектора.

Локализация опухоли в средней трети сигмовидной кишки требует обязательного удаления лимфатического аппарата, расположенного вдоль верхней прямокишечной и нижней брыжеечной артерий. То есть практически нарушается кровоснабжение всей сигмовидной кишки, в связи с чем ее необходимо удалить. Многие авторы, ссылаясь на большую надежность анастомоза между ободочной и прямой кишкой, при опухолях средней трети сигмы также рекомендуют выполнять левостороннюю гемиколонэктомию.

При локализации опухоли в нижней трети сигмовидной кишки необходимо пересечь нижнюю брыжеечную артерию у места ее отхождения от аорты, в подобных случаях большая часть проксимального отдела сигмовидной кишки может быть сохранена без ущерба для радикализма операции, но верхняя прямокишечная артерия подлежит перевязке, а корень брыжейки сигмовидной кишки должен быть удален.

### ***Паллиативное и комбинированное лечение опухолей ободочной кишки***

В настоящее время считается общепринятым, что отдаленные метастазы не должны быть противопоказанием к паллиативному хирургическому лечению, в том числе к удалению первичной опухоли, по следующим причинам:

- паллиативное удаление первичной опухоли предотвращает угрозу развития кишечной непроходимости, перфорации, кровотечения и других тяжелых осложнений;
- паллиативная циторедуктивная операция уменьшает объем опухолевой массы и способствует повышению эффективности лекарственного лечения;
- паллиативное удаление первичной опухоли дает возможность улучшить качество жизни больных.

Целесообразность выполнения подобных операций опирается на адекватную современную противоопухолевую терапию. Обширный опыт лечения подобных больных показывает, что химиолучевая терапия после

исследованиях с целью снижения частоты местных рецидивов с помощью интраоперационного и послеоперационного облучения больных в случаях прорастания опухоли в окружающие ткани и органы и сомнения хирурга в радикальности вмешательства. После появления новых установок в клиническую практику стали внедряться источники излучений высоких энергий – медицинские ускорители, значительно расширяющие возможности лучевой терапии злокачественных опухолей. Внедрение предоперационной лучевой терапии снижает митотическую активность раковых клеток, ведет к их некробиозу, снимает воспалительную инфильтрацию вокруг опухоли, что создает благоприятные условия для операции и в ряде случаев способствует переводу нерезектабельных форм опухолей в резектабельные, а за счет того что диссеминирующие во время операции раковые клетки становятся неспособными имплантироваться и давать рост – облучение является профилактикой рецидивов и метастазов.

Необходимо подчеркнуть, что при прорастании опухоли в окружающие ткани, а также при локализации ее в физиологически фиксированных участках толстой кишки, облучение проводится в положении больного на спине или на животе. При сохранении подвижности участка кишки с опухолью лучевую терапию целесообразно осуществлять в положении больного на боку, противоположном локализации опухолевого процесса. При этом, благодаря смещению опухоли вместе с путями регионарного метастазирования к средней линии тела, объем облучаемых тканей уменьшается, что ведет к профилактике лучевых реакций. Рекомендуются РОД 2-2,5 Gy, СОД 40-45 Gy. Курс предоперационного облучения продолжается от 3 до 4 недель, после окончания которого через 3 недели выполняют операцию. Результаты литературных данных дают разноречивые сведения по данному вопросу, поэтому пока лучевая терапия не может быть рекомендована в качестве стандартного метода лечения.

### *Результаты лечения рака ободочной кишки*

Непосредственные результаты хирургического лечения рака ободочной кишки зависят, в первую очередь, от распространенности опухолевого процесса и возраста пациентов. Современные хирургические методики позволяют в специализированных клиниках даже после сложных комбинированных вмешательств поддерживать уровень послеоперационной летальности не выше 2–4 %.

Значительно изменилась структура послеоперационных осложнений, несостоятельность анастомоза стала крайне редким осложнением, а на первый план выступают обусловленные возрастом и сопутствующими заболеваниями тромбоэмболические и сердечно-легочные осложнения.

5-фторурацила и фолиевой кислоты (лейковорина). Применение адъювантной химиотерапии, по данным литературы, дает следующие преимущества при (N+) :

- понижается на 35–40 % риск развития рецидива заболевания;
- понижается на 22–33 % риск смерти от рака;
- повышается на 12–15 % абсолютная выживаемость.

Пока еще скромные, но вполне реальные успехи химиотерапии стимулируют активный поиск в этом направлении. Достаточно широкое распространение получили различные модификации химиотерапии, направленные на повышение ее эффективности. В частности, как показывает опыт, эндолимфатическая химиотерапия с введением 5-фторурацила в лимфатические сосуды бедра, в ряде случаев оказывается более эффективной, чем при традиционном введении.

Важным моментом повышения эффективности комбинированного лечения рака ободочной кишки является применение биотерапии – моноклональных антител и аутологичных вакцин. Серьезным недостатком метода является высокая стоимость вакцин, обусловленная необходимостью индивидуального приготовления вакцины для каждого больного. По этой же причине в настоящее время этот метод не вышел за пределы эксперимента. Тем не менее дальнейшие исследования в области вакцинотерапии злокачественных опухолей представляются очень перспективными.

В последние годы арсенал химиопрепаратов, показавших эффективность при раке ободочной кишки, пополнился рядом новых цитостатиков: специфическим ингибитором тимидилат синтетазы – ралтитрексидом (томудекс), ингибитором топоизомеразы I – иринотеканом (кампто), платиновым аналогом третьего поколения – оксалиплатином (элоксатин), селективным опухолеактивируемым фторпиримидином – капецитабином (кселодой) и комбинированным препаратом фторафура и урацила – УФТ.

Неспецифичность воздействия химиотерапии на опухолевые и здоровые клетки обуславливает ее высокую токсичность и непредсказуемость эффектов. В последние годы активно развивается так называемая целевая (target) терапия злокачественных опухолей. В ее основе лежит точечное воздействие на определенные клеточные рецепторы или сигнальные пути, передающие информацию в ядро клетки. Наиболее перспективными мишенями представляются рецепторы ростовых факторов – эпидермального фактора роста (EGFR) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), которые достаточно часто гиперэкспрессируются в опухолях. В настоящее время три таких препарата зарегистрированы для лечения рака толстой кишки – «Цетуксимаб», «Панитумумаб» и «Бевацизумаб».

### *Лучевая терапия*

Лучевая терапия рака ободочной кишки не относится к основным видам первичного лечения. В литературе имеются сообщения об отдельных



тается повышение уровня маркера в 3–4 раза, причем степень повышения зависит от объема опухолевой массы в организме.

### *Профилактика рака ободочной кишки*

Первичная профилактика рака ободочной кишки, обусловленного влиянием факторов внешней среды, а это 60–80 % опухолей – заключается, прежде всего, в организации правильного питания и образа жизни. Активный, подвижный образ жизни; умеренное, регулярное питание; ограничение в рационе жирной, острой и раздражающей пищи; отказ от курения и чрезмерного употребления алкоголя; постоянное употребление продуктов, содержащих растительную клетчатку (овощи) и витамины; кисломолочные продукты; борьба с запорами.

На основе рандомизированного исследования показано, что прием карбоната кальция приводит к снижению частоты аденом толстой кишки на 15-20 %. Это может быть связано с прямым ингибирующим действием кальция на пролиферацию эпителиальных клеток. Витамин D предупреждает пролиферацию клеток, способствует их дифференцировке и является индуктором апоптоза. Регулярный прием поливитаминов в течение 15 лет уменьшает риск развития карцином толстой кишки на 75 %. Антиоксиданты, содержащиеся в овощах и фруктах, могут оказывать корригирующее влияние на иммунный ответ и экспрессию генов. Прием аспирина и нестероидных противовоспалительных препаратов не реже 16 раз в месяц (в дозе 300 мг) способствует снижению риска развития колоректального рака на 50 % и снижению смертности от него – на 40 %.

Вторичная профилактика рака толстой кишки, обусловленного различными генетическими нарушениями и сопутствующими заболеваниями, заключается, прежде всего, в диспансеризации и регулярном обследовании лиц с высоким риском возникновения опухоли.

### **Рак прямой кишки**

#### **Макроскопические формы рака прямой кишки:**

- экзофитная – опухоли, растущие в просвет кишки;
- эндофитная – опухоли, инфильтрирующие стенку кишки, не имеющие четких границ;
- смешанная (переходная).

**Гистологическая классификация.** При раке прямой кишки наблюдаются следующие гистологические формы:

- железистый рак – аденокарцинома, солидный рак, перстневидноклеточный, смешанный, скирр – чаще наблюдается в ампулярном и супраампулярном отделах прямой кишки;

## *Отдаленные результаты лечения*

Отдаленные результаты лечения зависят от макроскопической формы рака, стадии, гистологической структуры, степени дифференцировки опухоли.

Ранний рак толстой кишки, локализующийся в пределах слизистой, является практически излечимым заболеванием – пятилетняя выживаемость после эндоскопического удаления опухоли превышает 95 %.

В настоящее время в развитых странах пятилетняя выживаемость больных раком ободочной кишки с момента установления диагноза превышает 50 %. Продолжительность жизни прооперированных больных прямо коррелирует с распространенностью опухоли. По данным М.М. Фультмеса, наилучшие результаты хирургического лечения у больных с блюдцеобразным раком ободочной кишки: 5-летняя выживаемость составляет 92,5 %, 10-летняя – 84,1 %; с эндофитным раком 5-летняя выживаемость – 66,5 %, 10-летняя – 52,2 %. При поражении слизистой и подслизистой слоя 5-летняя выживаемость составляет 85,3 %, 10-летняя – 77,4 %. При прорастании всех слоев соответственно – 62,8 и 59,5 %. При единичных метастазах в печень (один-два узла в доле) продолжительность жизни иногда достигала 7 лет, но, в среднем, составляла 30 месяцев. После радикальных операций 5-летняя выживаемость составляет 79,5 %, 10-летняя – 71,2 %.

### *Диспансерное наблюдение за больными раком ободочной кишки*

Основными задачами диспансерного наблюдения (мониторинга) больных раком ободочной кишки после первичного лечения являются:

- своевременное выявление рецидива заболевания (местного рецидива или отдаленных метастазов);
- раннее выявление первичных метакронных опухолей ободочной и прямой кишки;
- раннее выявление опухолей других локализаций (рак молочной железы, тела матки или яичников);
- коррекция образа жизни и послеоперационных функциональных нарушений пищеварения.

Приблизительно в 80 % случаев рецидивы и отдаленные метастазы опухоли появляются в первые 3 года после оперативного лечения, поэтому мониторинг больных в это время должен быть особенно тщательным. Наиболее часто отдаленные метастазы при раке ободочной кишки наблюдаются в печени, забрюшинных лимфатических узлах и легких (38-60 %).

РЭА является гликопротеином, уровень которого в сыворотке крови повышается в несколько раз при злокачественных опухолях желудочно-кишечного тракта и репродуктивной системы. Клинически значимым счи-

10–15 % больных): прекращается выделение кала и газов, отмечается вздутие нижних отделов живота, появляются схваткообразные боли, локализующиеся в тазу, затем присоединяются тошнота и рвота, развивается интоксикация.

Боли при раке прямой кишки могут носить различный характер в зависимости от причины их возникновения:

- периодические боли, утихающие после дефекации, связаны с нарушением кишечной проходимости и чаще встречаются при ректосигмоидном раке;
- постоянные умеренные боли, иррадиирующие в крестец более характерны для распространенного опухолевого процесса, распространяющегося на окружающие ткани;
- боли в заднем проходе при акте дефекации характерны для нижеампулярных раков.

Субфебрилитет или, реже, гипертермия встречаются при развитии гнойно-воспалительных осложнений, нарушениях функции мочевыводящей системы и метастатическом поражении печени.

Изменения общего состояния: похудание, слабость, ухудшение аппетита, снижение работоспособности и т. д. встречаются, главным образом, при распространенном опухолевом процессе и обусловлены его осложнениями или развитием отдаленных метастазов.

### *Диагностика рака прямой кишки*

Диагностика рака прямой кишки не представляет трудностей. Рак прямой кишки относится к визуальным опухолям и в 50–75 % случаев достаточно ректального пальцевого исследования для установления диагноза. Исследование проводят в положениях на спине, на животе и при натуживании, оценивают уровень и распространенность опухоли по стенке кишки, глубину инвазии, наличие изъязвления, подвижность. Женщинам одновременно выполняют вагинальное исследование. Пальцевое исследование предшествует ректороманоскопии.

Ирригоскопия (контрастное исследование толстой кишки с барием) позволяет установить локализацию, протяженность опухоли и ее размеры.

Эндоскопия с биопсией: ректороманоскопия с биопсией опухоли обязательна для верификации диагноза, колоноскопия.

Эндоректальное УЗИ (при раке прямой кишки) позволяет определить прорастание опухоли в смежные органы (влагалище, предстательную железу).

КТ и УЗИ, сцинтиграфия печени – проводят для исключения часто встречающихся метастазов в этот орган.

При подозрении на острую кишечную непроходимость необходима обзорная рентгенография органов брюшной полости.

- плоскоклеточный рак, меланома – поражается аноректальный отдел прямой кишки.

По степени дифференцировки гистологически различают раки прямой кишки:

- высокодифференцированный,
- средней степени дифференцировки,
- низкодифференцированный.

#### **Метастазирование.**

1. Поражение лимфатических узлов вдоль стенки кишки.
2. Поражение внутритазовых лимфатических узлов.
3. Гематогенное метастазирование: чаще в печень и легкие.

**Симптоматика рака прямой кишки.** Клиника рака прямой кишки зависит от локализации и степени распространенности опухоли. Специфические симптомы заболевания отсутствуют. В ранних стадиях на протяжении длительного периода времени (до полутора – двух лет) заболевание протекает вообще бессимптомно и может быть выявлено только при целенаправленном эндоскопическом исследовании.

В большинстве случаев (70–90 %) первым проявлением заболевания бывают патологические выделения из прямой кишки при дефекации и попытке выпустить газы (так называемый симптом «ложного друга»). Выделения могут быть слизисто-гнойными, но чаще имеют кровянистый характер, или это неизменная кровь. Причина выделений – изъязвление поверхности опухоли с развитием воспаления и кровотечения, поэтому появление явной примеси крови в кале чаще сопутствует экзофитным и недифференцированным формам рака или распространенному опухолевому процессу. Вначале кровь выделяется в виде отдельных прожилок на поверхности кала, затем появляются обильные кровянистые выделения, предшествующие акту дефекации (при геморрое кровотечение, как правило, в конце акта дефекации, "струйкой").

Другая группа симптомов связана с сужением просвета и нарушением функции прямой кишки. Вначале это запоры, которые сменяются профузными зловонными поносами, которые обусловлены развитием выше места сужения процессов гнилостного брожения, сопровождающихся повышенной продукцией слизи и разжижением каловых масс. При значительном сужении и деформации просвета кишки кал может принимать характерную «лентовидную» форму. Раздражение стенки кишки опухолью приводит к появлению ложных позывов – тенезмов, сопровождающихся выделением скудного количества слизи или кровянисто-гнойного отделяемого, этот симптом чаще встречается при раке ректосигмоидного отдела. Крайняя степень стеноза прямой кишки, с сужением ее просвета до 8–10 мм, сопровождается развитием кишечной непроходимости (наблюдается у

- Сфинктеросохраняющие операции можно выполнить при локализации нижнего края опухоли на расстоянии 7 см от края заднего прохода и выше.

- Брюшно-анальная резекция прямой кишки с низведением дистальных отделов ободочной кишки возможна при опухоли, расположенной на расстоянии 7–12 см от края заднего прохода.

- Передняя резекция прямой кишки производится при опухолях верхнеампулярного и ректосигмоидного отделов, нижний полюс которых располагается на расстоянии 10–12 см от края заднего прохода.

- При малигнизированных полипах и ворсинчатых опухолях прямой кишки выполняют экономные операции: трансанальное иссечение или электрокоагуляцию опухоли через ректоскоп, иссечение стенки кишки с опухолью с помощью колотомии.

Проблема обеспечения качества жизни и восстановление трудоспособности больных после радикального лечения остается одной из наиболее важных и актуальных проблем современной колопроктологии. Это, прежде всего, касается вопросов разработки и применения одномоментных первично-восстановительных и сфинктеросохраняющих операций, а также создания искусственных аналогов замыкательного аппарата прямой кишки.

Традиционно сфинктеросохраняющие операции выполнялись при опухолях прямой кишки, нижний край которых расположен не ниже 5–6 см от переходной складки анального канала, в остальных случаях, с точки зрения обеспечения радикализма, считалась необходимой экстирпация прямой кишки с удалением замыкательного аппарата и формированием колостомы.

Экстирпация прямой кишки, по мнению большинства исследователей, является калечащей и инвалидизирующей операцией, так как колостома с применением даже самого современного калоприемника резко ухудшает качество жизни больного, ограничивая его активность и трудоспособность. Многочисленные исследования показали, что низкая сфинктеро-сохраняющая резекция прямой кишки с широкой мезоректумэктомией (удаление параректальной клетчатки) позволяет, в общем, обеспечить приемлемый радикализм вмешательства. Однако на этом пути возникает проблема надежности низкого колоректального и наданального анастомоза.

Один из путей решения этой проблемы предложен F. Lazorthes и P. Parc, разработавшими независимо друг от друга в 1986 г. методику формирования тазового толстокишечного резервуара. Другим, более простым и эффективным путем пошли отечественные онкологи – в результате многолетних исследований была доказана принципиальная возможность выполнения радикальных операций с полным или частичным сохранением анального сфинктера, обеспечивающих достаточный радикализм и сохранение запирающей функции (Бондарь Г.В.). Было показано, что сохранение сфинктера не приводит к снижению радикализма операции. Разработанные хирургические методики, в сочетании с применением комбинированных

Лапароскопия показана для исключения генерализации злокачественного процесса.

Проба на скрытую кровь – у больных с высоким риском следует часто проводить двойную пробу на скрытую кровь в кале и тщательно обследовать при необъяснимой кровопотере.

Определение РЭА не применяют для скрининга, но метод может быть использован при динамическом наблюдении больных с карциномой толстой кишки в анамнезе; повышенный титр указывает на рецидив или метастазирование.

### *Скрининговые тесты*

- Среди всего населения: ректальное исследование, клинический анализ крови, после 40 лет ректороманоскопия каждые 3–5 лет.
- Среди населения с колоректальным раком у родственников: ректороманоскопия каждые 3–5 лет, начиная с 35 лет, контрастное исследование толстой кишки каждые 3–5 лет.
- Пациенты с язвенным колитом более 10 лет нуждаются в резекции толстой кишки и ежегодной колоноскопии с биопсией.
- Пациенты с семейным полипозом – резекция толстой кишки, исследование кишки через каждые 6 месяцев.

По мнению большинства исследователей, гемоккульт-тест является не только единственным методом скрининга колоректального рака, но и достаточно эффективным способом снижения смертности от этого заболевания. Результаты обширной программы изучения эффективности гемоккульт-теста в США, Европе и странах Юго-Восточной Азии показали, что его применение привело к ощутимому (на 14–18 %) снижению смертности от рака толстой кишки за счет раннего выявления заболевания.

### *Лечение рака прямой кишки*

В большинстве клиник мира за последние 30 лет достигнут уровень 50–60 % сфинктеросохраняющих операций при раке прямой кишки. Однако при опухолях, нижний полюс которых располагается ниже 6–8 см от ануса, необходимо выполнять брюшно-промежностную экстирпацию прямой кишки из соображений радикальности вмешательства.

В США и большинстве других стран мира при раке прямой кишки главенствующими являются следующие положения:

- При расположении опухоли в дистальной части прямой кишки и на расстоянии менее 7 см от края заднего прохода в любой стадии заболевания (вне зависимости от анатомического типа и гистологического строения опухоли) – брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки (операция Майлса).

применяют дистанционную лучевую терапию. Внутриполостную лучевую терапию проводят по принципу автолодинга на шланговых аппаратах типа АГАТ-А (Co-60). Дистанционное облучение позволяет одновременно воздействовать на опухоль и регионарные зоны. Достоинство внутриполостного облучения заключается в локальном воздействии на опухолевый очаг, что обеспечивает максимальное щажение окружающих нормальных тканей за счет резкого уменьшения дозы на расстоянии 1–1,5 см от источника излучения.

Злокачественные опухоли прямой кишки обладают низкой радиочувствительностью, поэтому для получения терапевтического эффекта необходимы высокие поглощенные дозы, при проведении которых могут быть поражены окружающие нормальные ткани. Избежать этого позволяет использование сочетанного лучевого метода, который обладает достоинствами наружного и внутриполостного облучения.

Лучевую терапию при комбинированном лечении операбельных больных раком прямой кишки проводят в пред- и послеоперационном периодах. В первом случае в объем облучения включают клинические и субклинические зоны распространения опухоли. При послеоперационном облучении предполагается воздействие на зоны лимфатических узлов, в которых возможны субклинические метастазы, не удаленные во время операции, а также на ложе опухоли с оставшимися здесь отдельными опухолевыми клетками либо их комплексами.

Большинство хирургов, применяющих комбинированное лечение, предпочитают проводить предоперационное облучение, мотивируя целесообразность такого подхода увеличением выживаемости либо возникновением рецидива в более поздние сроки. К преимуществам послеоперационного облучения относят наличие более полной информации о распространенности опухолевого процесса и возможность маркировки во время операции, что позволяет с большей точностью выбрать объем облучения.

В случае возникновения сомнений в операбельности опухоли перед лучевой терапией ставится задача добиться операбельности. При распространенных формах рака прямой кишки или наличии общих противопоказаний к хирургическому лечению лучевую терапию используют как паллиативную меру в сочетании с лазерным либо химиотерапевтическим воздействием.

**Показания и противопоказания к лучевой терапии.** Предоперационная лучевая терапия показана при резектабельном раке прямой кишки II-III стадии. Дистанционное облучение применяется в основном при высокодифференцированных аденокарциномах, локализующихся главным образом в ректосигмоидном и верхнеампулярном отделах кишки. При протяженности опухоли не более 6 см, особенно в случае ее локализации в нижнеампулярном и анальном отделах, обосновано применение сочетанного лучевого метода. Техническими ограничениями применения внутриполостного облучения (как компонент сочетанной лучевой терапии и как самостоятельный метод) являются глубина опухолевой инфильтрации

рованной химиолучевой терапии, позволили обеспечить отдаленные результаты лечения, не уступающие таковым после экстирпации прямой кишки, с сохранением естественного механизма дефекации, гарантией высокого качества жизни и восстановления трудоспособности. В результате удалось практически отказаться от применения калечащей экстирпации прямой кишки даже при нижеампулярном раке.

### ***Комбинированная терапия рака прямой кишки***

По данным литературы, 5-летняя выживаемость после чисто хирургического лечения рака прямой кишки составляет при различных стадиях: I стадия – 85–90 %; II – 70–75 %; III – 35–40 %; IV – менее 5 %. При этом частота развития локорегионарных рецидивов составляет по стадиям, соответственно: I стадия – 5–15 %; II – 20–30 %; III – 20–50 %. Приведенные данные убедительно иллюстрируют необходимость проведения дополнительного лечения, направленного на предотвращение развития рецидивов рака после хирургического лечения.

Полихимиотерапия 5-фторурацилом и лейковорином (схема клиники Мейо) является на сегодняшний день самой распространенной и, по существу, стандартной схемой лечения рака толстой/прямой кишки во всем мире. Современной ее альтернативой может считаться применение в том же сочетании препаратов для перорального приема, что делает возможным пероральное лечение распространенного колоректального рака.

Некоторый оптимизм сегодня внушает появление большого количества новых химиопрепаратов («Кселода», «Кампто», «Элоксатин», «Томудекс»), однако стоимость лечения при этом не позволяет их широкое использование.

### ***Лучевая терапия***

Основной метод лечения больных раком прямой кишки – хирургический. Однако статистические данные свидетельствуют о том, что оперативное вмешательство не дает стойких удовлетворительных результатов. Основной причиной неудовлетворительных результатов является возникновение рецидивов у 30–60 % больных, как правило, в течение 3 лет после операции, причем это не рецидив в классическом его определении, а главным образом метастазы в параректальной клетчатке и лимфатических узлах малого таза. В связи с этим возникает необходимость поиска дополнительных методов локорегионарного воздействия. В настоящее время наиболее перспективным является комбинированное лечение, при котором оперативное вмешательство сочетается с лучевым.

При лучевой терапии больных раком кишки используют дистанционное и внутриволостное облучение либо их сочетание. Наиболее часто



При предоперационном дистанционном облучении в облучаемый объем включают всю прямую кишку и клетчатку малого таза (параректальную) и лимфатические пути до уровня отхождения верхней прямокишечной артерии от нижней брыжеечной. Верхняя и нижняя границы полей облучения должны отстоять от границ опухоли не менее чем на 4–5 см, причем верхняя граница располагается, как правило, на уровне мыса. При вовлечении в процесс нижеампулярного отдела прямой кишки в объем облучения обязательно включают промежность. При локализации опухоли в вышеампулярном и ректосигмоидном отделах из объема облучения можно исключить заднепроходной канал, но при этом необходимо провести облучение общих подвздошных и поясничных лимфатических узлов до уровня LIV.

При всех вариантах облучения 80 % изодоза должна совпадать с внутренними стенками малого таза. Это условие соблюдается при использовании методики секторного маятникового качания со стороны крестца: угол качания 240, глубина 7–10 см. РИО 75 см, размеры полей на оси вращения от 6–8 см по ширине до 12–17 см по высоте. Возможно применение четырехпольного статического облучения с углами наклона к сагиттальной оси спереди 30 и сзади 40 при ширине полей 8–10 см. Преимущество этого метода заключается в том, что одновременно можно облучать лимфатические узлы паховых зон. Возможно использование противоположных полей, в этом случае предпочтительно применять тормозное излучение, создающее, в отличие от гамма-излучения, более благоприятное дозное распределение. При опухолях нижеампулярного и анального отделов оптимального дозного распределения можно достичь за счет присоединения дополнительного промежностного поля. Вклад его дозы выбирают с учетом значения изодозы, проходящей по нижнему краю основного поля.

Дозиметрическое планирование внутриполостного облучения также проводят по анатомо-топографическим картам, построенным на уровне середины опухоли. По ним с учетом клинически определяемых границ опухоли и зоны ее субклинического распространения выбирают объем облучения, диаметр ректостата, а также точки нормирования по длиннику облучаемого объема и на необходимом расстоянии от поверхности ректостата. Поглощенную дозу в точках нормирования принимают за 100 %.

После выбора оптимального объема облучения с помощью имитаторов, находящихся во введенном в прямую кишку ректостате, по электрорентгенограммам определяют требуемое количество источников излучения. Далее с помощью атласа дозных распределений находят соответствующие дозные характеристики. При этом необходимо соблюдать такие условия, при которых однородность дозного поля в пределах опухолевого очага составляет 80–90 %, а соотношение поглощенных доз на слизистой оболочке периферии опухоли не превышает 2,5:1 или 3,3:1. Для воспроизведения условий облучения положение источников излучения перед каждым последующим сеансом внутриполостного облучения контролируют с

стенки кишки более 3 см, расположение верхнего полюса опухоли более чем на 11 см выше заднепроходного отверстия и сужение просвета кишки опухолью более чем на 1–1,5 см.

Послеоперационное облучение проводят дополнительно в случае обнаружения во время операции метастазов в регионарных лимфатических узлах либо при получении гистологических данных, свидетельствующих о выходе опухоли за стенки прямой кишки, а также наличии раковых эмболов в сосудах и опухолевых клеток по линии разреза.

Как самостоятельное радикальное пособие лучевая терапия может быть рекомендована больным раком прямой кишки I стадии или эпидермоидным раком анального отдела в виде сочетанного лучевого или внутривидового облучения.

Противопоказания к лучевой терапии делят на местные и общие. Местные – это распространение опухоли на соседние органы, распад опухоли, который может вызывать кровотечение, наличие отдаленных метастазов с явлениями интоксикации. К общим противопоказаниям относят выраженную анемию и лейкопению, не купирующиеся с помощью гемостимулирующих мер, общее тяжелое состояние больных, обусловленное наличием сопутствующих заболеваний.

У больных с запущенными формами рака прямой кишки или при наличии противопоказаний к хирургическому лечению лучевая терапия в случае отсутствия местных и общих ограничений может быть проведена в сочетании с химиотерапией или лазерным воздействием в паллиативных целях.

**Методика лучевой терапии.** Методику лучевой терапии выбирают с учетом конкретной клинической ситуации, роли и места лучевой терапии в общем плане лечения и технической оснащенности данного лечебного учреждения. После тщательного клинико-инструментального обследования больного изготавливают анатомо-топографическую карту поперечного среза на уровне опухоли в положении больного, в котором будет проводиться облучение. Наружный контур таза на уровне середины опухоли снимают в простейшем случае с помощью гибкой свинцовой ленты. Для визуализации опухоли и определения ее взаимоотношений с окружающими органами и структурами проводят контрастную рентгенографию таза в двух взаимоперпендикулярных проекциях. Для контрастирования прямой кишки используют 100 мл жидкой взвеси сульфата бария, мочевого пузыря – 20 мл 35 %-го раствора кардиотраста и 20 мл воздуха. Истинные размеры опухоли и органов малого таза определяют с помощью координатных меток, предварительно нанесенных на кожу, с последующим учетом коэффициента увеличения по масштабным сеткам. Наиболее точно построить анатомо-топографическую карту помогают результаты компьютерной томографии. Полученные топографические данные наносят на схему поперечного среза и приступают к составлению дозиметрического плана облучения.

облучения выполняют операцию. У больных, которым противопоказано хирургическое лечение, внутрисполостную гамма-терапию можно применить как самостоятельный метод в виде 3–4 фракций до 20–40 Гр через 2 нед.

При эпидермоидном раке заднепроходного канала лучевую терапию применяют в самостоятельном плане как функционально щадящий метод лечения, при этом уровень СОД доводят до 70 Гр.

При послеоперационном облучении предпочтение отдают классическому фракционированию с уровнем СОД 60 Гр, а при "сендвич"-технике, т.е. при проведении его в сочетании с предоперационным облучением – 30 Гр.

СОД при проведении лучевой терапии с паллиативной целью составляют 45–50 Гр, которые обычно подводят расщепленными или непрерывными курсами с разовыми дозами 2–2,5 Гр.

Результаты рандомизированного исследования проведенного в Великобритании в 1982–1986 гг., показали, что предоперационная лучевая терапия с уменьшенной зоной облучения при местнораспространенном раке прямой кишки с облучением прямой кишки и мезоректальных лимфатических узлов (РОД 5 Гр, СОД 20 Гр), позволила уменьшить частоту местных рецидивов в 3 раза. Радикальные операции удалось выполнить 50 % больных. В целом, по мнению большинства исследователей, предоперационная лучевая терапия при местнораспространенном раке прямой кишки дает возможность увеличить 5-летнюю выживаемость больных с опухолями III стадии с 55–65 % (после хирургического лечения) до 61–76 %.

## Рекомендации ESMO по лечению рака прямой кишки

### *Локальные стадии*

**Общая стратегия.** Важной задачей лечения является максимально возможное снижение риска развития локального рецидива (желательно до < 5 %) при минимальной острой и отсроченной токсичности. Это возможно в большинстве случаев. Однако около 10 % больных имеют фиксированные местнораспространенные нерезектабельные опухоли. Другой задачей лечения является сохранение функции сфинктера.

**Необходимость контроля качества лечения.** Лечение рака прямой кишки требует большого опыта и квалификации и должно осуществляться мультидисциплинарной группой. Важными составляющими контроля качества лечения являются грамотное патоморфологическое исследование и длительное наблюдение за больными, включая аспекты качества жизни.

**Выбор терапии в зависимости от стадии заболевания.** С практической точки зрения все раки прямой кишки могут быть разделены на четыре группы: очень ранние (некоторые cT1), ранние (cT1-2, некоторые

помощью имитаторов по электрорентгенограммам и в случае необходимости корректируют.

Перед сеансом облучения у больного должна быть очищена прямая кишка и опорожнен мочевой пузырь. В случае необходимости назначают обезболивающие средства и спазмолитики.

Единого общепринятого положения больного во время сеанса внутриполостного облучения пока не существует.

**Режим фракционирования.** При комбинированном лечении рака прямой кишки перед операцией проводят дистанционное облучение, используя различные уровни СОД и разные способы их дробления. В основном речь идет о трех вариантах предоперационного облучения.

- Подведение 40–50 Гр при разовых дозах 2–2,5 Гр за 3–5 нед. и операция после 3–4-недельного перерыва.

- Интенсивно-концентрированное облучение с разовыми дозами 4–5 Гр, СОД 20–30 Гр и 6,5 Гр, СОД 19,5 Гр и операция в ближайшие 1–3 дня.

- Однократное подведение укрупненной или крупной фракции в день или накануне операции.

Значительно реже перед операцией проводят сочетанное лучевое лечение. В.А. Бердов и Н.И. Юченко (1989) рекомендуют с этой целью применять следующую методику: дистанционная гамма-терапия по 6,5 Гр, СОД за 3 дня 19,5 Гр, на другой день за 2–3 ч до операции однократное внутрисполостное облучение в дозе 10 Гр.

При радикальной сочетанной лучевой терапии применяют разнообразные режимы динамического и внутрисполостного облучения. Ю.Х. Саркисян и соавт. (1984) рекомендуют использовать трехэтапную методику: на первом этапе проводят дистанционную гамма-терапию по 2,5 Гр 5 раз в неделю, СОД соответственно 22 и 11 Гр, на втором – 3 раза в неделю наружное облучение, а 2 раза внутрисполостное по 3–5 Гр, всего 6 фракций. В.О. Сидорченков (1986) сочетанную лучевую терапию рака прямой кишки также начинает с дистанционной гамма-терапии по 2 Гр ежедневно или по 4 Гр через день до СОД 20–30 Гр. Затем проводят внутрисполостное облучение по 5 Гр 2 раза в неделю до СОД 20–30 Гр. После 3-недельного перерыва курс лучевой терапии повторяют.

В связи с большими различиями в биологическом эффекте различных разовых доз и ритмов дистанционного и внутрисполостного облучения, планирование СОД при сочетанной лучевой терапии вызывает значительные трудности в плане выбора толерантных для нормальных тканей пределов. Ю.Х. Саркисян и соавт. (1984) для того, чтобы предотвратить возникновение тяжелых лучевых повреждений слизистой оболочки прямой кишки, не рекомендуют превышать суммарный показатель ВДФ 150 ед. при вкладе внутритканевого компонента 25–30 %. Б.А. Бердов и Н.И. Юченко (1989) в ранних стадиях рака прямой кишки (T1N0) проводят предоперационную внутрисполостную лучевую терапию с подведением к опухоли фракций по 10 Гр в течение 3 дней, а затем через 24 ч после окончания

меньшую токсичность, предоперационное лечение является более предпочтительным, чем послеоперационное [I, A].

**При местнораспространенных, зачастую первично нерезектабельных случаях (T3 CRM+, T4), показано проведение предоперационной химиолучевой терапии (СОД 50,4 Гр, РОД 1,8 Гр) с химиотерапией на основе фторурацила [II;A].** Хирургическое лечение выполняется через 6–8 недель после завершения химиолучевого лечения. У пожилых (> 80 лет) или очень ослабленных пациентов альтернативой является проведение короткого курса лучевой терапии (5 дней по 5 Гр) с последующим хирургическим лечением через 8 недель может быть опцией, хотя и еще не до конца изученной [IV, A].

**Полное удаление мезоректальной клетчатки (TME).** TME в наши дни стала стандартом хирургического вмешательства и подразумевает под собой удаление всей мезоректальной клетчатки и лимфоузлов. В редких случаях TME может быть вариантом лечения при T1 или у ослабленных больных с более распространенными опухолями. Критично, чтобы во время операции не было повреждения фасции, окружающей мезоректум, так как это повышает риск местного рецидива.

**Органосохранный подход.** Кроме ранних опухолей, которые могут быть вылечены одной трансанальной резекцией, в лечении более распространенных процессов для уменьшения первичной опухоли все чаще применяется предоперационная химиолучевая терапия. После химиолучевой терапии выполняются множественные биопсии. В случае достижения pCR пациенты остаются под частым наблюдением на протяжении не менее 5 лет. Несмотря на привлекательность такого подхода, данное лечение не изучалось в контролируемых проспективных исследованиях [IV, D].

**Оценка эффективности предоперационной химиолучевой и лучевой терапии.** Оценка эффективности предоперационной химиолучевой терапии несет важную информацию, необходимую для прогнозирования объема хирургического вмешательства и определения показаний к послеоперационной химиотерапии. В то же время нет большого опыта в применении МРТ и ПЭТ-КТ с целью рестадирования. Уменьшение опухоли по данным МРТ может маскироваться увеличением фиброза. Поэтому в настоящее время еще нет убедительных данных, подтверждающих изменение объема хирургии в зависимости от результатов рестадирования [IV,C].

**Объем и дозы лучевой терапии.** Цели лучевой терапии при раке прямой кишки зависят от стадии заболевания: снизить риск развития рецидива при операбельных местнораспространенных опухолях и позволить выполнить хирургическое вмешательство при истинных неоперабельных местнораспространенных опухолях. На ложе опухоли обычно дополнительно подводится 4–6 Гр за две-четыре фракции. Оптимальная суммарная доза точно не известна, но считается, что в комбинации с фторпиридинами она должна составлять не менее 46 Гр при стандартном фракционировании [III, A].

cT3), более распространенные (cT3, некоторые cT4) и местно распространенные (cT4). Другими факторами являются высота опухоли, близость к CRM, cN-статус, сосудистая и перинеуральная инвазия.

В клинической практике и многих исследованиях к термину «местно распространенный» часто относят менее распространенные «промежуточного риска» опухоли, что не совсем правомерно.

**Очень ранние опухоли/малигнизированные полипы (Haggit 1-3, T1 sm1 (-2?) N0).** Адекватным подходом является трансанальная эндоскопическая резекция [III, A]. Вмешательство должно быть радикальным (R0), отсутствовать сосудистая инвазия и низкокодифференцированная опухоль. Также в случае более глубокой инфильтрации в подслизистый слой (Haggit 4, T1 sm2 (-3?) или T2 опухоли риск поражения регионарных лимфоузлов составляет  $\geq 10\%$ , что требует на значения послеоперационной химиолучевой терапии [III, B] либо, что безопаснее, выполнения «большой» операции (с полным удалением мезоректальной клетчатки –TME) [II, A]. Если данные факторы высокого риска известны исходно, но имеется необходимость в выполнении трансанальной резекции, показано проведение предоперационной химиолучевой терапии [III, B].

Альтернативой трансанальной резекции (одной или в комбинации с химиолучевой терапией) может быть локальная лучевая терапия в виде брахитерапии или контактного облучения (техника Papillon) [III, C]. Однако данная методика пока рассматривается как экспериментальная.

**Ранние опухоли (cT1–2, некоторые ранние cT3, N0 [cT3a(–b) без поражения CRM (CRM–) по данным MPT]).** При локализации опухоли выше леваторов достаточно одного хирургического лечения с техникой TME [II, A], так как риск местного рецидива минимален. Роль TME для опухолей верхней трети прямой кишки до сих пор четко не определена. Однако дистальная граница резекции должна быть не менее 5 см.

**При более распространенных опухолях (большинство T3(b)c+ без вовлечения CRM (CRM–) по данным MPT, некоторые T4 [прорастание влагалища или брюшины], N+) показано проведение предоперационной лучевой терапии с последующей TME, что снижает риск развития местного рецидива [I; A].** Предоперационная лучевая терапия (СОД 25 Гр, РОД 5 Гр) с последующим немедленным оперативным вмешательством удобна, проста в исполнении и малотоксична [I, A]. При низкой локализации опухоли данный подход рекомендуется даже при менее распространенных опухолях по данным MPT (cT2), так как расстояние до мезоректальной фасции здесь мало. Равноэффективной, но более сложной альтернативой [II; A] является предоперационная лучевая терапия (СОД 46–50 Гр, РОД 1,8–2 Гр) в самостоятельном виде или (предпочтительное) с добавлением 5-фторурацила (струйно, длительные инфузии или прием капецитабина внутрь) [III, A].

Добавление оксалиплатина приводит к увеличению токсичности, но не эффективности, что не позволяет рекомендовать к применению в рутинной практике. В любом случае, учитывая большую эффективность и

## *Местные рецидивы*

Больные с местными рецидивами, если лучевая терапия не проводилась на этапе первичного лечения, должны получать предоперационную химиолучевую терапию [II, A]. У ранее облученных пациентов необходимо рассмотреть вопрос о возможности проведения дополнительной лучевой терапии (дистанционной или интраоперационной) [IV, D]. Попытка радикального хирургического вмешательства должна быть предпринята через 6-8 недель после лучевой терапии [II, A].

В неоперабельных случаях, если ранее уже была проведена лучевая терапия, возможно проведение системной химиотерапии [I, A].

## *Диссеминированные формы заболевания*

В случае первично диссеминированного заболевания (синхронные метастазы) до сих пор остается малоизученным вопрос об оптимальной последовательности локального и системного лечения. Возраст, сопутствующие заболевания, пожелания пациента, распространенность первичного и метастатического процесса должны учитываться при выборе режима.

В отдельных случаях лечение может включать хирургическое удаление резектабельных печеночных или легочных метастазов [III, A]. Другие хирургические и стентирующие процедуры [III, A], а также лучевая терапия должны рассматриваться в качестве паллиативных мероприятий [II, A].

Первая линия паллиативной химиотерапии должна быть начата как можно раньше и включать 5-фторурацил/лейковорин в комбинации с другими препаратами, в частности с оксалиплатином или иринотеканом с добавлением или без бевацизумаба [I, A], цетуксимаба или панитумумаба при отсутствии мутации гена K-RAS в опухоли [I, A].

Химиотерапия второй линии показана больным при их общем удовлетворительном состоянии [I, A]. У отдельных пациентов при их общем удовлетворительном состоянии возможно проведение и третьей линии химиотерапии [II, A].

## **Список использованной литературы**

1. Мельников, Р.А. Полипы и рак толстой кишки / Р.А. Мельников, Ковалев, И.В. Правосудов // Хирургия. – № 5. – С. 101–102.
2. Пожарисский, К.М. «Спорные» неясные вопросы морфогенеза рака толстой и прямой кишки / К.М. Пожарисский //Арх. патологии. – 1978. – Вып. № 5. – С. 76–84.
3. Федоров, В.Д. О лечебной тактике при полипах толстой кишки / В.Д. Федоров // Хирургия. – 1987. – № 1. – С. 82–86.
4. Bellacosa, A. Genetic hits and mutation rate in colorectal tumorigenesis: versatility of Knudson's theory and implications for cancer prevention

Наибольшее число местных рецидивов локализуется в мезоректальной клетчатке, поэтому она обязательно должна включаться в клинический объем облучения (clinical target volume – CTV). Исключением могут быть высоко расположенные опухоли, где вполне достаточно расширить поле на 5–6 см дистальнее опухоли. Кроме лимфоузлов мезоректальной клетчатки в CTV включаются пресакральные узлы вместе с верхней прямокишечной артерией вплоть до уровня S1-2 и лимфоузлы вдоль внутренних подвздошных артерий вплоть до уровня бифуркации или уровня S1-2.

При опухолях, локализующихся во внебрюшинной части прямой кишки (ниже 9–12 см от анального канала), необходимо облучать и латеральные лимфоузлы вдоль нижних прямокишечных и обтураторных артерий, внутренние подвздошные лимфоузлы вплоть до бифуркации общей подвздошной артерии. Риск поражения «латеральных» лимфоузлов плохо изучен в западной популяции, однако исследования из Азии свидетельствуют о низкой частоте метастазирования pT1-2 опухолях ниже- и среднеампулярного отдела, а также при расположении опухоли в верхнеампулярном отделе независимо от стадии T.

Наружные подвздошные лимфоузлы включаются в поля облучения только в случаях прорастания в органы, расположенные кпереди – мочевой пузырь, простата, органы женской репродуктивной системы. Fossae ischiorectalis облучается только при поражении леватора, внутреннего или наружного сфинктера.

Паховые лимфоузлы необходимо облучать при прорастании опухоли ниже зубчатой линии. Если поражение регионарных лимфоузлов определяется по данным обследования, необходимо помнить о возможности ретроградного метастазирования, что может потребовать расширения CTV.

**Послеоперационная химиолучевая терапия.** Послеоперационная лучевая терапия (СОД 50,4 Гр, РОД 1,8 Гр) с одновременной химиотерапией на основе 5-фторурацила, учитывая меньшую эффективность и большую токсичность, в настоящее время не проводится. Тем не менее она показана всем больным с pT3-4 или N+, с наличием опухолевых клеток по краю резекции, при перфорации в зоне опухоли, а также во всех иных случаях повышенного риска рецидива, если не проводилась предоперационная лучевая терапия [I, A].

Как и при раке ободочной кишки, адъювантная химиотерапия показана больным III стадией (или II стадией с высоким риском рецидива), хотя по-прежнему недостаточно убедительных доказательств о ее достаточной эффективности при раке прямой кишки [II, A]. Эффективность адъювантной химиотерапии, по-видимому, ниже у пациентов, не ответивших на предоперационную химиолучевую терапию [IV, A].



- / A. Bellacosa // Genes Chromosomes Cancer. - 2003. - Vol. 38. - P. 382-388.
5. Boyle, P. Epidemiology of colorectal cancer / P. Boyle, M.E. Leon // Brit. Med. Bull. - 2002. - Vol. 64. - P. 1-25.
  6. Davies, R.J. Colorectal cancer screening: prospects for molecular stool analysis / R.J. Davies, R. Miller, N. Coleman // Nat. Rev. Cancer. - 2005. - Vol. 5. - P. 199-209.
  7. Faivre, J. Epidemiology and screening of colorectal cancer / J. Faivre, A.M. Bouvier, C. Bonithon-Kopp // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. - 2002. - Vol. 16. - P. 187-199.
  8. Fearnhead, N.S. Genetics of colorectal cancer: hereditary aspects and overview of colorectal tumorigenesis / N.S. Fearnhead, J.L. Willing, W.F. Bodmer // Brit. Med. Bull. - 2002. - Vol. 64. - P. 27-43.
  9. Fearon, E.R. A genetic model for colorectal tumorigenesis / E.R. Fearon, B. Vogelstein // Cell. - 1990. - Vol. 61. - P. 759-767.
  10. Folprecht, G. The role of new agents in the treatment of colorectal cancer / G. Folprecht, C.H. Kohne // Oncology. - 2004. - Vol. 66. - P. 1-17.
  11. Grady, W.M. Genetic and epigenetic alterations in colon cancer / W.M. Grady, S.D. Markowitz // Ann. Rev. Genomics. Hum. Genet. - 2002. - Vol. 3. - P. 101-128.
  12. Haydon, A.M. Emerging pathways in colorectal cancer development / A.M. Haydon, J.R. Jass // Lancet Oncol. - 2002. - Vol. 3. - P. 83-88.
  13. Houston, R.S. What we could do now: molecular pathology of colorectal cancer / R.S. Houston // Mol. Pathol. - 2001. - Vol. 54. - P. 206-214.
  14. Kondo, Y. Epigenetic changes in colorectal cancer / Y. Kondo, J.P. Issa // Cancer Metastasis Rev. - 2004. - Vol. 23. - P. 29-39.
  15. Low-penetrance genes and their involvement in colorectal cancer susceptibility / M.M. de Jong, I.M. Nolte, G.J. te Meerman [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. - 2002. - Vol. 11. - P. 1332-1352.
  16. Markowitz, A.J. Screening and surveillance for colorectal cancer / A.J. Markowitz, S.J. Winawer // Semin. Oncol. - 1999. - Vol. 26. - P. 485-498.
  17. Muller, O. Identification of colon cancer patients by molecular diagnosis / O. Muller // Dig. Dis. - 2003. - Vol. 21. - P. 315-319.
  18. Paganini-Hill, A. Estrogen replacement therapy and colorectal cancer risk in elderly women / A. Paganini-Hill // Dis. Colon Rectum. - 1999. - Vol. 42. - P. 1300-1305.
  19. Papapolychroniadis, C. Environmental and other risk factors for colorectal carcinogenesis / C. Papapolychroniadis // Tech. Coloproctol. - 2004. - Vol. 8. (Suppl. 1). - P. 7-9.
  20. Read, T.E. Colorectal cancer: risk factors and recommendations for early detection / T.E. Read, I.J. Kodner // Am. Fam. Physician. - 1999. - Vol. 59. - P. 3083-3093.
  21. Todor, V. Familial colorectal cancer. The Lynch syndrome / V. Todor, D. Chirila, S. Tompa // Chirurgia (Bucur.). - 1998. - Vol. 93. - P. 427-432.