

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования**

**«СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ»**

Министерства здравоохранения Российской Федерации

КАФЕДРА ХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ № 3

РАК ПРЯМОЙ КИШКИ

Учебно-методическое пособие

для ординаторов, слушателей циклов

Владикавказ 2018

Составители:

Зав. кафедрой хирургии ФПДО, д.м.н., профессор **А.А. Кульчиев**
проф.каф.,к.м.н. **А.М. Карсанов**
д.м.н., профессор **А.К. Хестанов**
к.м.н., доцент **А.А. Морозов**
к.м.н., ассистент **С.В. Тигиев**
к.м.н., ассистент **Д.А. Хубулова**
ассистент, **Э.А.Перисаева**

Рецензенты:

Заведующий кафедрой хирургических болезней № 1
ФГБОУ ВО СОГМА, к.м.н., доцент

Беслекоев У.С.

Заведующий кафедрой хирургических болезней № 2
ФГБОУ ВО СОГМА, д.м.н., профессор

Тотиков В.З.

Учебное пособие содержит современные сведения по эпидемиологии, этиологическим факторам, клиническим проявлениям, классификационным критериям, комплексной диагностике, доказательным принципам лечения рака прямой кишки.

Предназначено для клинических ординаторов и врачей, обучающихся в системе послевузовского и дополнительного профессионального образования, по специальности хирургия.

СОДЕРЖАНИЕ

I.	Цели изучения темы	4 стр.
II.	Эпидемиология рака прямой кишки	4 стр.
III.	Этиология рака прямой кишки	5 стр.
IV.	Профилактика рака прямой кишки	6 стр.
V.	Скрининг прямой кишки	7 стр.
VI.	Классификации рака прямой кишки	8 стр.
VII.	Клиническая картина при раке прямой кишки	11 стр.
VIII.	Диагностика рака прямой кишки	11 стр.
IX.	Принципы лечения рака прямой кишки	15 стр.
X.	Хирургическое лечение рака прямой кишки	21 стр.
XI.	Комбинированное лечение рака прямой кишки	23 стр.
XII.	Адьювантная терапия рака прямой кишки	25 стр.
XIII.	Паллиативная химиотерапия.....	25 стр.
XIV.	Наблюдение и прогноз	26 стр.
XV.	Рекомендуемая литература	27 стр.

I. ЦЕЛИ ИЗУЧЕНИЯ ТЕМЫ

1. 1. После изучения данной темы обучающийся должен знать:

1. Факторы риска развития рака прямой кишки (РПК).
2. Предраковые заболевания РПК.
3. Меры профилактики РПК.
4. Принципы современных классификаций РПК.
5. Методы диагностики РПК.
6. Принципы выбора метода радикального и симптоматического лечения РПК.

1. 2. После изучения данной темы обучающийся должен уметь:

1. Оценить значение предраковых заболеваний прямой кишки.
2. Осуществлять динамическое наблюдение за пациентами с предраковыми заболеваниями прямой кишки.
3. Составить программу профилактики РПК с учетом имеющихся у конкретного пациента факторов риска.
4. Распознатьстораживающие симптомы раннего РПК.
5. Осуществить дифференциальную диагностику рака и других заболеваний прямой кишки.
6. Владеть хирургическими навыками оперирования при ургентных осложнениях РПК.
7. Своевременно распознать прогрессирование заболевания у пациентов после специального лечения РПК.

II. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

Закономерности эпидемиологии раков ободочной и прямой кишок дают все основания рассматривать их вместе, характеризуя как рак толстой кишки (РТК). Последние десятилетия во многих странах мира, в том числе и в

России, наблюдается рост заболеваемости РТК. В Северной Америке и Европе РТК занимает второе место среди причин смерти у больных злокачественными новообразованиями. В структуре онкологической заболеваемости населения Российской Федерации РТК переместился с шестого на четвёртое место у женщин и на третье у мужчин, уступая лишь раку лёгкого, желудка и РМЖ.

За десятилетний период уровень заболеваемости РТК у лиц в возрасте 30-59 лет снизился на 8,3%, в то же время показатели заболеваемости населения старше 60 лет выросли на 6,8%, достигнув пика 67,1% в возрастной группе больных старше 70-74 лет. Соответственно росту заболеваемости увеличивается и смертность. Так в 2013 г. в структуре общей смертности РТК составил 7,0% и занял третье место.

III. ЭТИОЛОГИЯ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

Предрасполагающие факторы: питание, доброкачественные опухоли, хронические заболевания толстой кишки, злокачественные опухоли в анамнезе. Преобладание белковых и жирных продуктов питания, низкое содержание клетчатки способствует формированию полициклических углеводов, развитию микрофлоры, образованию вторичных жёлчных кислот, копростазу. Это увеличивает время контакта канцерогенов с эпителием кишки.

Преобладание в диете пищи с большим содержанием клетчатки способствует своевременному опорожнению кишечника, снижает концентрацию в нем канцерогенных агентов, препятствует развитию бактерий и накоплению токсических метаболитических продуктов, участвующих в механизме злокачественной трансформации клеток. Эпидемиологические исследования подтверждают существование определённой взаимосвязи между избыточной массой тела и вероятностью возникновения опухолевого процесса в толстой кишке.

До 5% злокачественных опухолей прямой кишки составляют наследствен-

ные раки, предрасположенность к которым передаётся по аутосомно-доминантному типу. Наследственные синдромы, ассоциированные с раком толстой кишки, подразделяют на две группы.

Первая группа – семейный полипоз толстой кишки, характеризующийся развитием множественных аденоматозных полипов и микроаденом в толстой кишке, при классическом фенотипе выявляемых в юности или в третьей декаде жизни. Средний возраст развития рака толстой кишки - 30-35 лет, на 30 лет раньше, чем в общей популяции. У 5% пациентов озлокачествление полипов происходит к двадцатилетнему возрасту.

Вторая группа – синдром наследственного неполипозного рака толстой кишки (синдром Линча), характеризующийся развитием рака толстой кишки в молодом (до 40-45 лет) возрасте у нескольких поколений; преимущественным поражением правых отделов толстой кишки, высокой частотой мультифокальных опухолей; возникновением других злокачественных новообразований (рак молочной железы, рак тела матки, яичников, поджелудочной железы).

К предраковым заболеваниям толстой кишки относят: единичные и множественные аденомы (полипы) толстой кишки, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона. Также полагают, что развитию рака предшествует тяжёлая дисплазия. Вероятно, поэтому у больных с хроническими воспалительными заболеваниями толстой кишки, особенно с язвенным колитом, частота возникновения рака ободочной кишки значительно выше, чем в общей популяции. На степень риска развития рака влияют длительность и клиническое течение заболевания. У болеющих язвенным колитом более 30 лет вероятность развития рака толстой кишки 60%. Болезнь Крона также сопровождается высоким риском развития рака, но он ниже, чем при язвенном колите.

IV. ПРОФИЛАКТИКА РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

Профилактика РПК включает соблюдение пищевого режима и активное

выявление лиц, относящихся к группам риска. Необходимо ограничить содержание жиров и мяса в пищевом рационе, особенно в жареном виде, избегать приёма больших количеств спиртного, употреблять больше растительной клетчатки, свежих овощей, фруктов, витаминов А, Е, С, кальция. Лицам, входящим в группу риска (случаи рака толстой кишки в семье, полипы толстой кишки, хронические воспалительные заболевания толстой кишки, перенесённый ранее рак толстой кишки), необходимо динамическое наблюдение с ежегодной фиброколоноскопией для раннего выявления опухолевых изменений и их своевременного лечения. Удаление полипов - эффективный способ профилактики рака.

V. СКРИНИНГ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

В настоящее время установление первичного диагноза РПК значительно запаздывает, и большинство больных поступает в специализированные лечебные учреждения с распространёнными формами. Доля I и II стадий РПК среди больных с впервые установленным диагнозом не превышает 31%.

Ни один из существующих подходов не пригоден для скрининга злокачественных новообразований толстой кишки. Ректороманоскопия – наиболее надёжный метод ранней диагностики, широко не используется в профилактических целях вследствие своего полуинвазивного характера, риска развития осложнений и высокой себестоимости. Определённую популярность получили биохимические тесты, основанные на обнаружении скрытой крови в кале больных. Однако эти подходы не удовлетворяют потребностям клинической онкологии из-за низкой чувствительности и специфичности.

Важная роль в распознавании ранних форм РПК принадлежит профилактическим осмотрам – незначительные жалобы больных на нарушение функции кишечника заставляют клинициста провести необходимый минимум исследований, позволяющий подтвердить или опровергнуть предположение о наличии опухолевого поражения прямой кишки. Для более эффективного

скрининга РПК проводят целенаправленное обследование в группах риска.

Основания для включения в эти группы:

- возраст старше 50 лет;
- хронические колиты (в том числе неспецифические);
- семейный полипоз толстой кишки;
- перенесённые ранее операции по поводу рака толстой кишки или РМЖ;
- аденомы и полипы ободочной кишки в анамнезе.

VI. КЛАССИФИКАЦИИ РАКА ЖЕЛУДКА

В практической деятельности используют несколько классификаций рака желудка.

6.1. Классификация МКБ–О

C20 Злокачественное новообразование прямой кишки.

C21 Злокачественное новообразование заднего прохода (ануса)
и анального канала.

6.2. Международная гистологическая классификация (ВОЗ 2010)

- Аденокарцинома:
 - высокодифференцированная;
 - умеренно дифференцированная;
 - низкодифференцированная.
- Слизистая аденокарцинома:
 - мукоидный рак;
 - слизистый рак;
 - коллоидный рак.
- Перстневидно-клеточный рак.
- Недифференцированный рак.
- Неклассифицируемый рак.

6.3. Степень дифференцировки опухоли

Возможны следующие степени дифференцировки (G) опухоли:

G X – степень дифференцировки не может быть оценена;

G 1 – высокодифференцированная опухоль;

G 2 – умеренно дифференцированная;

G 3 – низкодифференцированная;

G 4 – недифференцированная опухоль.

6.4. Классификация TNM (2010)

T – Первичная опухоль

Tx – Первичная опухоль не может быть оценена.

T0 – Данных о наличии первичной опухоли не выявлено.

Tis – Карцинома in situ (опухоль в пределах слизистой без инвазии собственной пластинки).

T1 – Опухоль инфильтрирует слизистую оболочку и подслизистый слой кишки.

T2 – Опухоль инфильтрирует мышечный слой кишки.

T3 – Опухоль инфильтрирует субсерозу или ткань неперетонизированных участков ободочной кишки.

T4 – Опухоль прорастает висцеральную брюшину или непосредственно соседние органы и структуры.

N - поражение лимфатических узлов

N1 – метастазы в 1-3 регионарных лимфатических узлах

N2 – метастазы в 4 и более регионарных лимфатических узлах.

M – отдаленные метастазы

M0 – нет отдаленных метастазов.

M1 – есть отдаленные метастазы.

В зарубежной научной литературе для стадирования опухолевого процесса и

определения клинического прогноза широко используют классификацию **С.Е. Duke's**, разработанную для рака прямой кишки. Учитывают два основных патоморфологических признака: глубину прорастания опухоли в кишечную стенку и наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах.

- **Стадия А** – рост опухоли ограничен стенкой прямой кишки.
- **Стадия В** – опухоль распространена на окружающие ткани; метастазы в лимфатических узлах отсутствуют.
- **Стадия С** – опухоль с любой степенью местного распространения при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах.
- **Стадия D** – опухоль при наличии отдаленных метастазов.

ГРУППИРОВКА ПО СТАДИЯМ

	Duke's
Стадия 0 Tis, N0, M0	
Стадия I T1-2, N0, M0	A
Стадия II T3-4, N0, M0	B
Стадия III Любая T, N1-2, M0	C
Стадия IV T любая, N любая, M1	D

6.5. Стадирование по Kikuchi раннего рака прямой кишки

При планировании местного иссечения T1 рака прямой кишки предлагается детальное стадирование заболевания по следующим критериям на основании данных МРТ и ТРУЗИ: T1sm1 – глубина инвазии подслизистого слоя до 1/3. T1sm2 – умеренная глубина инвазии подслизистого слоя – до 2/3 T1sm3 – полная инвазия опухолью всего подслизистого слоя. При установке стадии T1sm3 риск поражения регионарных лимфатических узлов достигает 20-27% и, при отсутствии клинических противопоказаний, пациентам должна предлагаться операция в объеме тотальной или частичной мезоректумэктомии.

Окончательное стадирование по Kikuchi проводится по результатам гистологического исследования после удаления опухоли.

VII. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПРИ РАКЕ ПРЯМОЙ КИШКИ

Симптоматика РПК во многом зависит от локализации опухоли, степени распространённости и наличия осложнений. При РПК в начальном периоде клинические проявления очень скудные или отсутствуют.

Первый признак болезни – появление патологических примесей (слизи, крови). Затем появляются разнообразные клинические симптомы, группируемые в симптомокомплексы. Вследствие анемии, вызванной длительным подкравливанием из опухоли и угнетением гемопоэза, при опухолевой и воспалительной интоксикации на первый план выходят симптомы анемии.

Нарушение проходимости кишечника наиболее характерно для рака левых отделов ободочной кишки. Наблюдают как постепенное нарастание непроходимости, так и острое её начало. Для обтурирующих просвет опухолей характерны ложные позывы к дефекации, завершающиеся выделением крови, слизи.

Основные признаки РПК, постепенно нарастая, переходят в симптомы его осложнения. В качестве осложнений выступают декомпенсированная кишечная непроходимость, прорастание опухоли соседних органов с формированием свищей, кровотечение из распадающейся опухоли.

VIII. ДИАГНОСТИКА РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

Необходимый минимум обследования для постановки диагноза РПК, определения клинической стадии и выработки лечебного плана должен включать в себя следующие процедуры:

- 1. Анамнез и физикальный осмотр;**

2. **Тотальная колоноскопия с биопсией** – наиболее информативный метод исследования при раке ободочной кишки, позволяющий непосредственно визуализировать опухоль, определить её размеры, локализацию и макроскопический тип, оценить угрозу осложнений (кровотечение, перфорация), а также получить материал для морфологического исследования.

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

3. **Ирригоскопия** при невозможности выполнения тотальной колоноскопии.
4. **МРТ малого таза** перед планированием химиолучевой терапии и перед хирургическим лечением. МРТ малого таза позволяет определить локализацию, протяженность, глубину инвазии опухоли, оценить состояние регионарных лимфатических узлов.

Протокол заключения МРТ малого таза при раке прямой кишки должен включать следующую информацию: размеры опухоли, глубину инвазии в стенку прямой кишки, минимальное расстояние от края опухоли до мезоректальной фасции, количество и размеры лимфатических узлов параректальной клетчатки, наличие МР-признаков их злокачественного поражения, наличие вовлечения мезоректальной фасции потенциально поражёнными лимфатическими узлами, наличие венозной инвазии, количество и размеры экстрафасциальных лимфатических узлов, наличие МР-признаков их

злокачественного поражения; для рака нижеампулярного отдела прямой кишки – наличие инвазии внутреннего сфинктера/межсфинктерного пространства/наружного сфинктера/мышц поднимающих задний проход.

Современные режимы МРТ с использованием диффузновзвешенных изображений могут повысить информативность проводимого исследования. Окончательное принятие решение о тактике лечения больных раком прямой кишки возможно только по результатам МРТ-исследования.

5. **Трансректальное УЗИ** при планировании местного иссечения T1 опухолей прямой кишки и оценке вовлечения запирающего аппарата. Метод позволяет с высокой достоверностью определить глубину инвазии опухоли (T-стадия), особенно при ранних (T1-2) стадиях заболевания. В других клинических ситуациях по информативности уступает МРТ малого таза.

6. **УЗИ либо КТ органов брюшной полости** и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием.

КТ органов брюшной полости и грудной клетки является стандартом уточняющей диагностики при раке прямой кишки в большинстве развитых стран. На практике данные исследования могут быть отчасти заменены комплексным УЗИ органов брюшной полости и рентгенографией грудной клетки в двух проекциях у пациентов с небольшой местной распространенностью опухолевого процесса.

7. **Рентгенография грудной клетки либо КТ органов грудной клетки.**

8. **Развернутый клинический и биохимический анализы крови.**

9. **ЭКГ.**

10. **Онкомаркеры: РЭА, СА 19.9.**

11. **Оценка нутритивного статуса** (см. клинические рекомендации по нутритивной поддержке при химиотерапии и лучевой терапии).
12. **Анализ биоптата опухоли на мутацию RAS** (экзоны 2; 3; 4 генов KRAS и NRAS), если диагностированы или заподозрены отдаленные метастазы аденокарциномы.
13. **Остеосцинтиграфия** при подозрении на метастатическое поражение костей скелета.
14. Биопсия метастазов под контролем УЗИ/КТ выполняется при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения.
15. **Позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ-КТ)** – выполняется при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения.
16. **Лапароскопия** при подозрении на диссеминацию опухоли по брюшине.
17. **МРТ или КТ головного мозга** с внутривенным контрастированием при подозрении на метастатическое поражение головного мозга. При подготовке к хирургическому лечению с целью оценки функционального статуса по показаниям проводят дополнительные функциональные тесты: эхокардиографию, холтеровское мониторирование сердечной деятельности, исследование функции внешнего дыхания, УЗИ сосудов шеи и вен нижних конечностей, исследование свёртывающей системы крови, анализы мочи, консультации кардиолога, эндокринолога, невропатолога и т.п.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику при раке ободочной кишки проводят со следующими заболеваниями:

- воспалительные заболевания толстой кишки (неспецифический язвенный

колит, болезнь Крона);

- дивертикулярная болезнь;
- другие колоректальные опухоли (полипы, аденомы, карциноидные опухоли, лимфомы, мезенхимальные опухоли, метастатические опухоли других первичных локализаций);
- геморрой;
- опухоли органов малого таза (простаты, яичников, матки);
- синдром раздражённого кишечника.

IX. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

Основной методом радикального лечения больных РПК – хирургическое вмешательство, дополняемое адъювантной/неoadъювантной терапией. Лечение РПК следует рассматривать в зависимости от стадии распространённости опухолевого поражения, в соответствии с которой все пациенты могут быть разделены на прогностические группы.

9.1. Ранний рак прямой кишки 0-I стадии (Tis–T1sm1–2N0M0).

Особенность – благоприятный прогноз (5-летняя выживаемость более 90%) и возможность применения органосохранных и функционально-щадящих способов лечения (эндоскопическая резекция слизистой) с высокой эффективностью.

Показания к проведению органосохранного лечения:

- размеры опухоли < 3 см,
- поражение не более 30 % окружности кишки,
- подвижность образования,
- умеренно- или высокодифференцированная аденокарцинома.

Трансанальная эндоскопическая резекция (ТЕО, ТЕМ, ТАМIS) должна сопровождаться полнослойным иссечением стенки кишки с прилежащей мезоректальной клетчаткой и последующим ушиванием оставшегося

дефекта. При выявлении после морфологического исследования удалённой трансанально опухоли факторов негативного прогноза выполняется стандартная операция с тотальной мезоректумэктомией (ТМЭ).

Факторы негативного прогноза:

- стадия $\geq pT1sm3$,
- поражение краёв резекции,
- сосудистая или периневральная инвазия,
- низкодифференцированная или слизистая аденокарцинома

Адьювантная терапия не проводится.

9.2. Ранний локализованный рак прямой кишки (T1sm3–2N0M0).

Прогноз также благоприятен (5-летняя выживаемость может достигать более 90 %).

Основной вид лечения – хирургический, без использования комбинированных методов. Объём операции – тотальная или частичная мезоректумэктомия в зависимости от локализации опухоли.

Адьювантная химиотерапия не проводится. За исключением случаев выявления после операции:

- поражения опухолью циркулярного края резекции,
- pT3 или • pT1-3N1-2 назначается послеоперационная химиолучевая терапия.

Дистанционная конформная лучевая терапия проводится ежедневно с РОД 2 Гр, СОД 44 Гр на зоны регионарного метастазирования, включая пресакральные, параректальные, obturatorные, внутренние подвздошные, нижние брыжеечные лимфоузлы. На ложе удаленной опухоли, без перерыва в лечении, СОД составляет 50 Гр в комбинации с 7 фторпиримидинами. Химиолучевая терапия проводится в самостоятельном виде, либо в комбинации с адьювантной химиотерапией.

9.3. Резектабельный локализованный и местнораспространенный

рак прямой кишки I–III стадий (T1-2N1-2M0, T3-4N0-2M0).

Все больные данной группы подлежат проведению предоперационной лучевой/химиолучевой терапии и последующего радикального хирургического лечения.

При локализации опухоли в верхне- или среднеампулярном отделе и отсутствии вовлечения циркулярных краев резекции (на основании данных МРТ) возможны два варианта предоперационной терапии:

1) курс дистанционной конформной лучевой терапии. РОД на первичную опухоль и зону регионарного метастазирования 5 Гр, 5 фракций до СОД 25 Гр в течение 5 последовательных дней с последующим хирургическим лечением в течение 3 дней; допустимо увеличение временного интервала перед операцией до 4-6 недель;

2) курс дистанционной конформной лучевой терапии в комбинации с химиотерапией фторпиримидинами. Лучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 44 Гр на зоны регионарного метастазирования. СОД 50- 54 Гр на первичную опухоль. Лечение ежедневно, 5 раз в неделю, фотонами 6-18 МэВ. Хирургическое вмешательство планируется через 6-8 недель после окончания курса химиолучевой терапии.

При подозрении на вовлечение потенциальных циркулярных краев резекции по данным предоперационного обследования (МРТ) или низко расположенных опухолях, показан курс дистанционной конформной лучевой терапии в комбинации с химиотерапией фторпиримидинами. Лучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 44 Гр на зоны регионарного метастазирования. СОД 54 Гр на первичную опухоль. Лечение ежедневно, 5 раз в неделю, фотонами 6-18 МэВ.

Хирургическое вмешательство планируется через 6-8 недель после окончания курса химиолучевой терапии. У пациентов старческого возраста с тяжёлыми сопутствующими заболеваниями допустимо проведение дистанционной конформной лучевой терапии РОД 5 Гр, СОД 25 Гр в течение 5 последовательных дней с пролонгированным интервалом (6-10 недель) до

оценки эффекта и решения вопроса о проведении хирургического вмешательства.

Адьювантная химиотерапия назначается пациентам с cT4N0 или cT1-4N +. При pT3 или pT1-3N1-2 в случае, если лучевая терапия не была проведена до операции, она проводится после хирургического вмешательства (курс дистанционной конформной лучевой терапии в комбинации с химиотерапией фторпиримидинами. Лучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 44 Гр на зоны регионарного метастазирования. СОД 54 Гр на первичную опухоль. Лечение ежедневно, 5 раз в неделю, фотонами 6-18 МэВ в самостоятельном виде (при pT3N0), либо в комбинации с адьювантной химиотерапией.

9.4. Нерезектабельный рак прямой кишки (T4N0-2M0).

Вколоченные неподвижные опухоли, врастающие в окружающие органы и ткани, когда исходная возможность выполнения резекции в объёме R0 сомнительна. Всем пациентам этой группы на первом этапе лечения показано проведение мелкофракционной дистанционной конформной лучевой терапии в комбинации с химиотерапией фторпиримидинами.

Лучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 44 Гр на зоны регионарного метастазирования. СОД 54 Гр на первичную опухоль. Лечение ежедневно, 5 раз в неделю, фотонами 6-18 МэВ. Через 6-8 недель после окончания курса химиолучевой терапии повторно выполняется МРТ малого таза, оценивается операбельность опухоли.

Дальнейшие варианты лечения включают попытку радикального хирургического лечения, паллиативное хирургическое лечение, паллиативную лекарственную терапию или продолжение лучевой терапии до СОД 70 Гр.

У пациентов старческого возраста с тяжёлыми сопутствующими заболеваниями допустимо проведение дистанционной конформной лучевой терапии РОД 5 Гр, СОД 25 Гр в течение 5 последовательных дней с

продолжительным интервалом (6-10 недель) до оценки эффекта и решения вопроса о проведении хирургического вмешательства.

9.5. Генерализованный рак прямой кишки с резектабельными/потенциально резектабельными синхронными метастазами в печень или лёгкие (M1a).

При исходной возможности выполнения R0 резекции метастазов рака прямой кишки в печень или лёгкие, а также при переходе метастатического поражения этих органов в резектабельное состояние в процессе химиотерапевтического лечения проведение хирургического лечения в объёме R0 может обеспечить 5-летнюю выживаемость у 30-50 % пациентов.

Все больные с изолированным метастатическим поражением печени/лёгких на долечebном этапе должны обсуждаться совместно с торакальными хирургами/хирургами-гепатологами. Хирургическое вмешательство в объёме R0 необходимо выполнять, как только метастазы станут резектабельными.

Пролонгация химиотерапии может приводить к повышению частоты токсических поражений печени, а также к «исчезновению» части метастазов, что затрудняет их идентификацию хирургом во время резекции.

Радиочастотная абляция (РЧА) метастазов в печень или стереотаксическое лучевое воздействие может применяться как дополнение к резекции для достижения радикальности вмешательства, так и самостоятельно при невозможности хирургического лечения.

Добавление моноклональных антител к химиотерапии не показано при резектабельных метастазах, так как может ухудшать отдаленные результаты. В то же время при потенциально резектабельных очагах, когда в случае объективного ответа есть шанс выполнить R0/R1 резекцию, их применение оправдано.

9.6. Генерализованный рак прямой кишки с нерезектабельными синхронными метастазами.

При наличии нерезектабельных (потенциально резектабельных) метастазов показано проведение максимально эффективной химиотерапии, задачей которой является достижение объективного эффекта и перевод нерезектабельных метастазов в резектабельные. Показано применение двойных комбинаций (FOLFOX, XELOX или FOLFIRI). В случае отсутствия мутации RAS возможно добавление к режимам химиотерапии FOLFIRI или FOLFOX (но не XELOX или FLOX) анти-EGFR моноклональных антител, что позволяет увеличить частоту выполнения R0- резекций печени.

Альтернативой является добавление бевацизумаба к любому двойному режиму химиотерапии (вне зависимости от мутации RAS), что повышает частоту выраженного лекарственного патоморфоза по сравнению с одной химиотерапией. Другой возможной опцией повышения резектабельности является применение «тройной» комбинации FOLFOXIRI, к которой возможно добавление МКА, однако более высокая токсичность режима требует осторожности при его назначении.

Внутриартериальная химиотерапия остается экспериментальным методом и не рекомендуется к рутинному применению в первой линии терапии. Различные методы эмболизации печеночной артерии, внутриартериальная химиотерапия могут применяться у отдельных пациентов с изолированным или преобладающим метастатическим поражением печени при исчерпанности возможностей системной терапии.

Больные, у которых ответ на лечение недостаточен для перевода опухоли в резектабельное состояние, подлежат паллиативному лекарственному лечению.

Вопрос об удалении первичной опухоли решается индивидуально с учётом риска развития связанных с ней осложнений. При условии хорошего ответа на проводимую терапию проводится повторная оценка резектабельности метастатических очагов.

9.7. Метакронные резектабельные или потенциально резектабельные метастазы рака прямой кишки в печень или лёгкие.

При исходной возможности выполнения R0 резекции метастазов рака прямой кишки в печень или лёгкие, а также при переходе метастатического поражения этих органов в резектабельное состояние в процессе химиотерапевтического лечения проведение хирургического лечения в объёме R0 может обеспечить 5-летнюю выживаемость у 30-50 % пациентов.

При исходной резектабельности метастатических очагов наиболее оправданной тактикой является проведение на первом этапе хирургического лечения с послеоперационной химиотерапией двойными (FOLFOX, XELOX) комбинациями препаратов. Альтернативой данному подходу является проведение периоперационной (около 3 мес. терапии FOLFOX или XELOX до резекции печени и столько же после нее) химиотерапии.

При распространённом опухолевом процессе в печени, делающем невозможным/сомнительным выполнение R0– резекции, показано проведение максимально активной терапии для перевода этих метастазов в резектабельные. Обычно применяют двойные комбинации химиопрепаратов (FOLFOX, XELOX, FOLFIRI) с возможным добавлением (принципы лечения указаны выше) МКА. Д

ругой возможной опцией повышения резектабельности является применение «тройной» комбинации FOLFOXIRI, к которой возможно добавление МКА, однако более высокая токсичность режима требует осторожности при его назначении. При проведении периоперационной химиотерапии общая продолжительность химиотерапевтического лечения должна составлять 6 месяцев.

Х. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

10.1. Предоперационная подготовка.

Перед операцией у всех больных раком прямой кишки необходимо получить информированное согласие на проведение хирургического вмешательства и формирование (даже если это не предполагается в плане операции) колостомы. Рутинное проведение механической подготовки кишечника не влияет на число осложнений по данным рандомизированных исследований, но может выполняться на усмотрение оперирующего хирурга.

10.2. Плановое хирургическое лечение.

Стандартными объёмами операции являются чрезбрюшная резекция прямой кишки, низкая чрезбрюшная резекция прямой кишки, брюшно-анальная резекция прямой кишки, операция Гартмана, брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки. Мобилизация прямой кишки должна выполняться только острым путём с соблюдением принципов тотальной или частичной мезоректумэктомии (необходимо удаление мезоректума не менее 5 см дистальнее опухоли) с сохранением тазовых вегетативных нервов.

При распространении опухоли за пределы мезоректальной фасции показано экстрафасциальное удаление прямой кишки. Дистальная граница резекции должна составлять не менее 2 см по стенке кишки и не менее 5 см по мезоректальной клетчатке из-за риска ретроградного лимфогенного метастазирования. Нижняя брыжеечная артерия должна быть лигирована непосредственно под местом отхождения левой ободочной артерии. Более высокая перевязка питающего сосуда не влияет на отдалённые результаты лечения, однако допускается, с отдельной высокой перевязкой нижней брыжеечной артерии и вены при необходимости мобилизации левого изгиба. При этом следует сохранять преаортальное и нижнее брыжеечное вегетативные нервные сплетения.

Рутинное выполнение расширенной аорто-подвздошно-тазовой лимфодиссекции не рекомендуется. При выполнении тотальной мезоректумэктомии (локализация опухоли ниже 10 см от края ануса)

рекомендуется формировать превентивную коло- или илеостому на усмотрение оперирующего хирурга.

После тотальной мезоректумэктомии операция может завершаться формированием тазового толстокишечного резервуара или анастомоза «бок-в-конец» для улучшения функциональных результатов лечения. Выполнение экстралеваторной экстирпации прямой кишки показано пациентам с подтверждённым МРТ врастанием опухоли в висцеральную фасцию или мышцы тазового дна.

10.3. Экстренное хирургическое лечение.

У пациентов с кишечной непроходимостью, вызванной РПК, следует ограничивать хирургическое лечение формированием двухствольной трансверзо- или сигмостомы с целью проведения последующего хирургического лечения.

У пациентов с кровотечением и перфорацией, вызванными раком прямой кишки, показано выполнение оперативного вмешательства с соблюдением принципов тотальной мезоректумэктомии. Предпочтение следует отдавать формированию временной или постоянной кишечной стомы. В отдельных случаях, при условии наличия в клинике должного опыта и оборудования, разрешение непроходимости возможно путём стентирования с последующей подготовкой пациента к плановому хирургическому или комбинированному лечению.

XI. КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

При лечении рака прямой кишки cT3N0 или cT1-3N1-2 с локализацией в верхне- или среднеампулярном отделе и отсутствии поражения потенциального циркулярного края резекции по данным МРТ, оптимальным является проведение курса дистанционной конформной лучевой терапии. РОД на первичную опухоль и зону регионарного метастазирования 5 Гр, 5

фракций до СОД 25 Гр в течение 5 последовательных дней с последующим хирургическим лечением в течение 3 дней или через 4-6 недель.

При технической доступности возможно дополнение курса лучевой терапии использованием локальной гипертермии в дни 3; 4; 5 при температуре 41-43 °С в течение 60 мин.

При подозрении на вовлечение потенциального циркулярного края резекции по данным предоперационного обследования или низко расположенных опухолях, показано проведение пролонгированной химиолучевой терапии (дистанционной конформной лучевой терапии в комбинации с химиотерапией). Лучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 44 Гр на зону регионарного метастазирования. СОД 54 Гр на первичную опухоль. Лечение ежедневно, 5 раз в неделю, фотонами 6-18 МэВ на фоне химиотерапии фторпиримидинами. Добавление в режимы химиолучевой терапии оксалиплатина, иринотекана и моноклональных антител не улучшает результаты.

Хирургическое вмешательство проводится через 6-8 недель после завершения химиолучевой терапии. Объем облучения на зону регионарного метастазирования должен включать пресакральные, параректальные, obturatorные, внутренние подвздошные, нижние брыжеечные лимфоузлы. Начинается дистанционная лучевая терапия с объемного 3D- планирования и выполняется по технологии конформной лучевой терапии.

При местно-распространенных неоперабельных опухолях (сT4N0-2) на первом этапе обязательно проводится одновременная химиолучевая терапия (50-54 Гр по 2 Гр за фракцию на фоне терапии фторпиримидинами). Хирургическое вмешательство проводится через 6-8 недель после завершения химиолучевой терапии в случае объективного ответа.

В сравнении с послеоперационной химиолучевой терапией эффективность предоперационной химиолучевой терапии выше, а токсичность меньше, поэтому применение послеоперационной лучевой терапии (54 Гр по 2 Гр за фракцию на фоне терапии фторпиримидинами)

допустимо только у пациентов, которым по каким-либо причинам такое лечение не было выполнено на дооперационном этапе или при выявлении положительного циркулярного края резекции после хирургического лечения.

ХII. АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ

Адьювантная химиотерапия назначается пациентам с cT4N0 или cT1-4N+. Даже если в результате проведенного предоперационного химиолучевого лечения имеет место уменьшение стадии вследствие объективного эффекта, необходимо проводить адьювантную химиотерапию, исходя из данных предоперационного стадирования. Общая продолжительность адьювантной химиотерапии, включая пред- или послеоперационную химиолучевую терапию, должна составлять 6 месяцев.

Минимальный объем химиотерапии при IIВ-III стадии включает в себя фторпиримидины, которые можно применять в различных вариантах: струйно (режим клиники Мейо, Roswell Park), инфузионный (режимы De Gramont, AIO) или перорально (капецитабин)). Струйные режимы 5-фторурацила обладают большей токсичностью, но не меньшей эффективностью в адьювантной терапии, чем инфузионные.

Оптимальный объем адьювантной химиотерапии при IIВ-III стадии включает в себя комбинацию оксалиплатина с фторпиримидинами в течение 6 месяцев. Наиболее оптимальными являются режимы FOLFOX или XELOX.

ХIII. ПАЛЛИАТИВНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

Задачей паллиативной химиотерапии при метастатическом раке прямой кишки является увеличение продолжительности жизни, уменьшение симптомов болезни и улучшение качества жизни. Пациенты, получившие все три активных химиопрепарата (иринотекан, оксалиплатин и фторпиримидины), имеют достоверно большую продолжительность жизни. При этом не важно, за сколько линий терапии это удастся реализовать.

До сих пор четко не ясна оптимальная продолжительность первой линии терапии. Возможными вариантами являются:

- 1) непрерывная терапия до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности;
- 2) проведение лечения на протяжении не менее полугода с последующим наблюдением;
- 3) применение двойной комбинации в течение не менее 3-4 мес. с последующей поддержкой фторпиримидинами (стратегия «поддерживающей» терапии имеет преимущества перед полным прекращением лечения).

XIV. НАБЛЮДЕНИЕ И ПРОГНОЗ

14.1. Наблюдение

Динамическое наблюдение за больными РПК осуществляется раз в 3 месяца в течение первого года; раз в 6 месяцев до третьего года и раз в год до пятого года наблюдения. В комплекс обследования включают УЗИ органов брюшной полости и малого таза, печени, рентгенологическое исследование лёгких и колоноскопию. При дифференциальной диагностике рецидивов и новых очагов рака исследуют уровень РЭА в сыворотке крови, особенно если до радикальной операции отмечали повышение уровня онкомаркёра. При выявлении рецидива заболевания тактика должна быть активной: применяют хирургический и комбинированный методы. Проведение радикального лечения возможно при кишечной и внекишечной форме рецидива.

14.2. Прогноз при раке прямой кишки

5-летняя выживаемость после радикальных операций в зависимости от разных критериев представлена в табл. 1,2.

Таблица 1.

Прогноз при РПК в зависимости от критерия Т

Критерий Т	5-летняя выживаемость
Т 1-2	74%
Т 3	48%
Т 4	38%

Таблица 2.

Прогноз в зависимости от стадии по Dukes

Стадия	5-летняя выживаемость
A	Более 90%
B	60-70%
C	35-45%
D	0-5%
Все стадии (при оптимальной терапии)	50-60%

XV. РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные заболевания в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). – М., 2014; 249 с.
2. Клиническая онкология. Избранные лекции: учебное пособие. Вельшер Л.З., Поляков Б.И., Петерсон С.Б.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. —496 с.
3. Клиническая хирургия. Национальное руководство. Т. 2 / под ред. Савельева В.С., Кириенко А.И. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009 . – С. 579-600.
4. Онкология. Клинические рекомендации / под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. — 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 928 с.
5. Онкология. Национальное руководство / под ред. Чиссова В.И, Давыдова М.И. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008 . – С. 677-697.
6. Ошибки в клинической онкологии / под ред. В.И. Чиссова, А.Х. Трахтенберга. — 3-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 768 с.
7. TNM: классификация злокачественных опухолей., под ред. Л.Х. Собина и др., пер с англ. Логосфера, 2011. - 304 с.