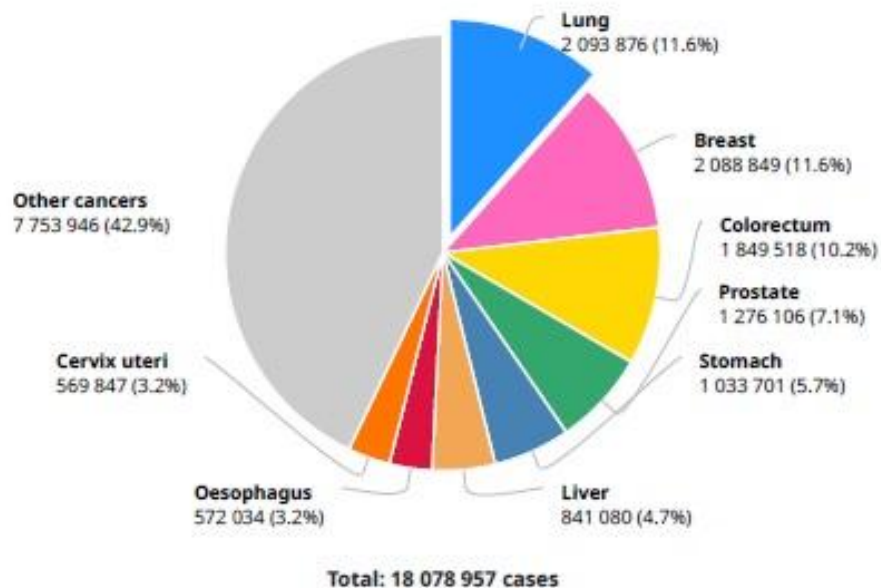


# Колоректальный рак

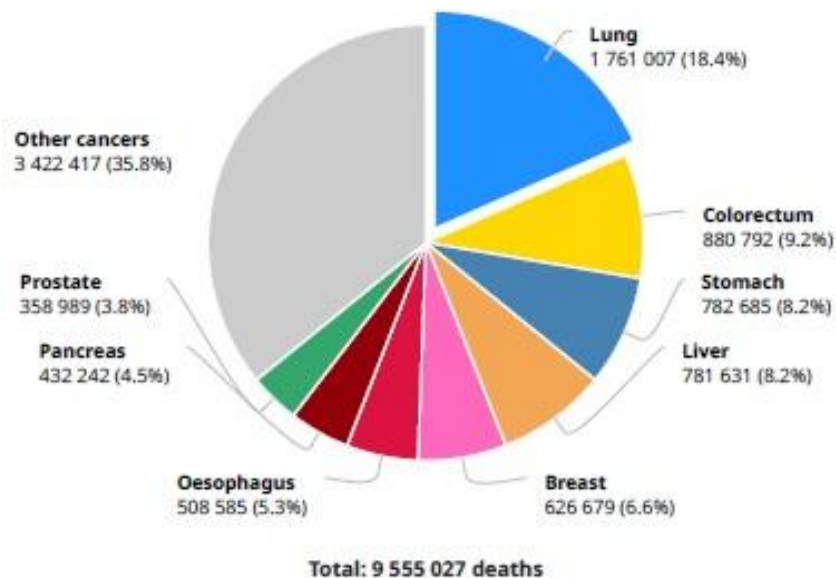
Подготовила: Клакоцкая А. А., 6 курс, пед. ф., гр.  
2604

# Статистика (мир)

Number of new cases in 2018, both sexes, all ages

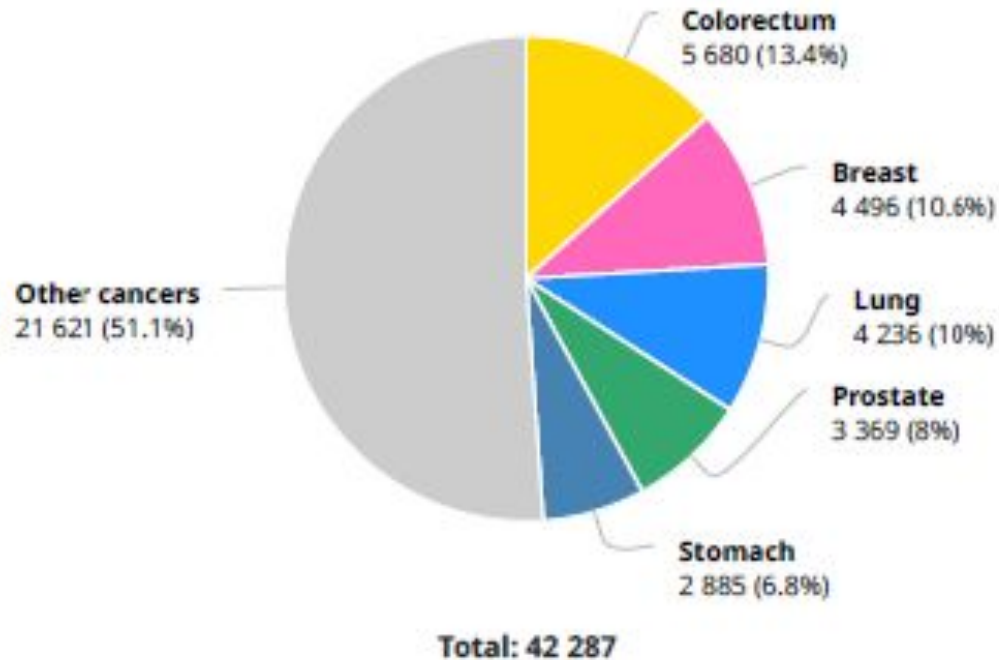


Number of deaths in 2018, both sexes, all ages



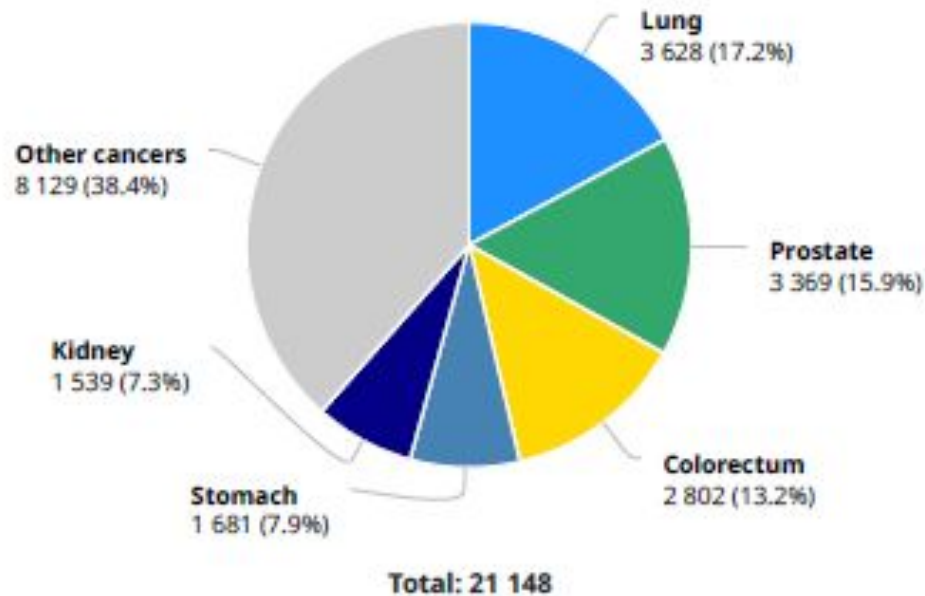
# Статистика (Республика Беларусь)

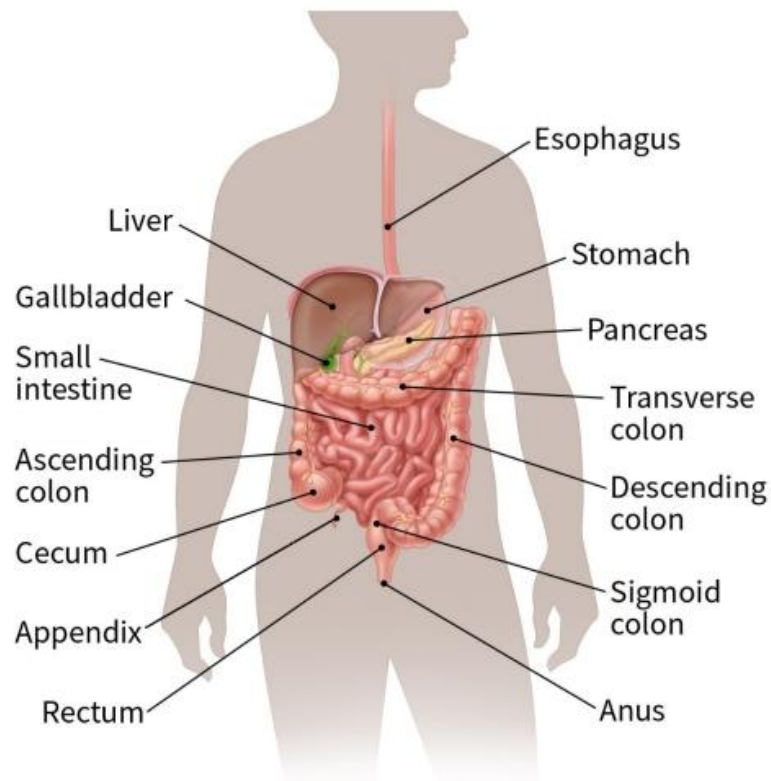
Number of new cases in 2018, both sexes, all ages



# Статистика (Республика Беларусь)

Number of new cases in 2018, males, all ages





- Первый раздел называется **восходящей ободочной кишкой** . Он начинается с мешочка, называемого слепой кишкой, куда поступает непереваренная пища из тонкой кишки. Он распространяется вверх на правой стороне живота (живот).
- Второй раздел называется **поперечной ободочной кишки** . Он проходит по всему телу справа налево.
- Третий раздел называется **нисходящей ободочной кишкой**, потому что он спускается (движется вниз) с левой стороны.
- Четвертая секция называется **сигмовидной кишкой** из-за ее «S» формы. Сигмовидная кишка присоединяется к прямой кишке, которая соединяется с задним проходом.

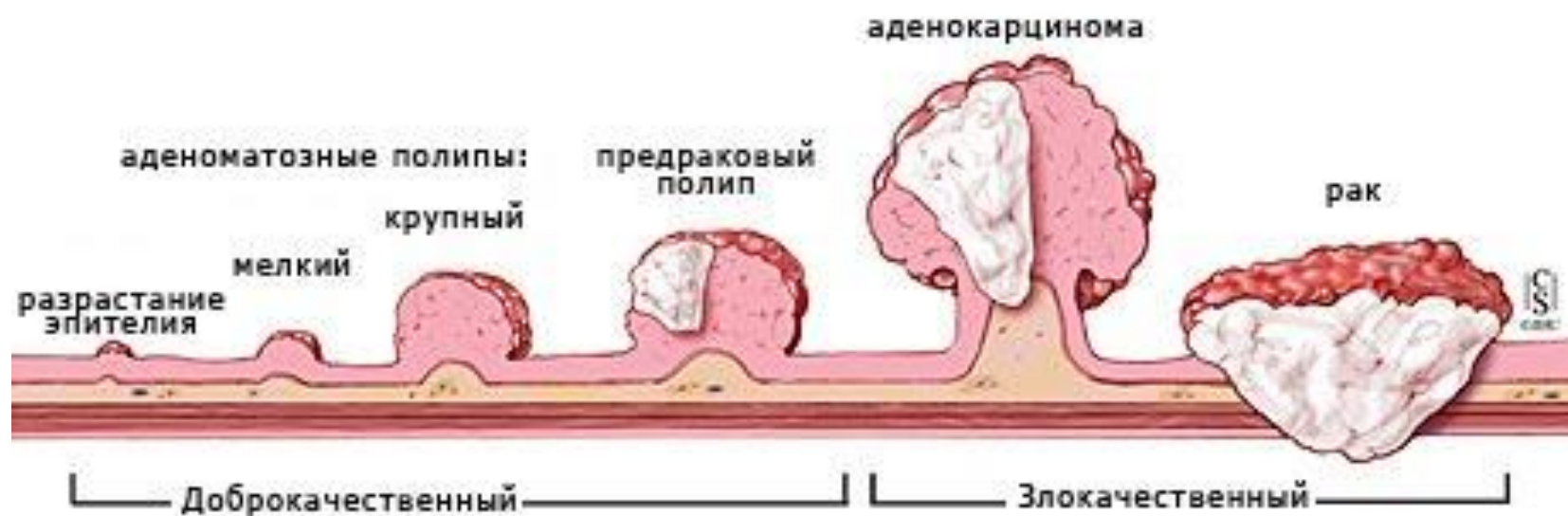
Восходящий и поперечный срезы вместе называются проксимальным отделом толстой кишки . Нисходящая и сигмовидная кишка называются дистальной

# Этиология

## Факторы риска:

- Рак толстой или прямой кишки у родственников первой степени родства;
- Наличие в анамнезе рака толстой или прямой кишки, яичника;
- Наличие в анамнезе аденомы высокого риска (полипы);
- Семейный аденоматозный полипоз (FAP-синдром);
- Синдром Линча;
- Хронический язвенный колит или болезнь Крона в течение более 8 лет;
- Алкоголь, курение;
- Негроидная раса;
- Ожирение

# Патогенез



# Генетика КРР

Колоректальный канцерогенез приводится в действие молекулярными изменениями, активирующими пролиферативные и метастатические сигнальные пути, такие как **EGFR-, WNT-, TP53- и TGF- $\beta$ -зависимые сигнальные пути**. Мутации, регулирующие клеточную пролиферацию, дифференцировку и апоптоз, накапливаются в опухолевых клетках, обеспечивая им преимущество в выживании по сравнению с окружающим нормальным кишечным эпителием.

Эти мутации способствуют трансформации ткани кишечника в аденому, способную в результате еще ряда дополнительных генетических aberrаций полностью превратиться в инвазивную карциному. Порядок, в котором мутации накапливаются в процессе развития КРР, случаен. На самом раннем этапе формирования очагов aberrантных крипт мутации в гене **APC** (adenomatous polyposis coli) являются молекулярными детерминантами ранних полипоидных поражений. Для роста аденомы требуется дополнительная онкогенная мутация в гене **KRAS** и синергетическое действие мутантных генов **APC** и **KRAS**, составляющее основу дисплазии и клональной экспансии в формирующейся колоректальной опухоли. Последующая злокачественная трансформация обусловлена дополнительными инактивирующими мутациями и аллельными потерями, затрагивающими гены-супрессоры опухолей **SMAD4** и **TP53**. Делеции хромосомы 18q в колоректальных опухолях включают в себя 2 важнейших гена-супрессора опухолей – **DCC** и **SMAD4**.

Белки семейства **SMAD** являются ключевыми внутриклеточными регуляторами пути **TGF- $\beta$  / BMP**, участвующими в дифференцировке, апоптозе и многих других клеточных процессах. Потеря гена **SMAD4** (10 % всех случаев КРР), кодирующего эти белки, является предиктором плохого ответа на терапию с использованием 5-фторурацила и плохого прогноза.



# Клиника

- Колоректальный рак характеризуется медленным ростом, и до достижения им крупных размеров с появлением клинических симптомов проходит достаточно большой отрезок времени. Клинические проявления зависят от локализации, типа, распространения опухоли и осложнений.
- Правые отделы толстой кишки имеют больший диаметр и тонкую стенку и содержат жидкое содержимое, поэтому нарушение проходимости развивается редко. Обычно наблюдается скрытая кровопотеря. Единственными субъективными проявлениями могут быть общая слабость и утомляемость, характерные для выраженной анемии. Опухоли могут достигать достаточно большого размера и определяться при пальпации еще до появления жалоб.
- Нисходящая ободочная кишка имеет меньший просвет, каловые массы здесь полужидкие, и рак имеет тенденцию вызывать обструкцию раньше, чем в восходящей ободочной кишке. Первыми проявлениями могут быть частичная непроходимость с появлением коликообразной боли в животе или полная непроходимость. Каловые массы могут содержать примесь крови в виде полосок на поверхности или быть перемешанным с кровью. В части случаев возможно начало с признаков перфорации – обычно отграниченной (проявляется локальной болью и болезненностью при пальпации), реже – осложняющейся разлитым перитонитом.
- При раке прямой кишки в качестве первого проявления обычно выступает выделение крови при дефекации. В любом случае при выделении крови из прямой кишки, даже при установленном диагнозе геморроя или дивертикулярной болезни, необходимо исключить рак толстой кишки. Могут отмечаться тенезмы и чувство неполного опорожнения прямой кишки. Боль часто появляется при периректальном распространении процесса.
- В ряде случаев первыми клиническими проявлениями могут быть признаки метастатической болезни (в частности, гепатомегалия, асцит, увеличение надключичных лимфоузлов).

# Клинические формы

- **Токсико-анемическая форма** чаще наблюдается при поражении правого фланга ободочной кишки. В клинической картине преобладают симптомы прогрессирующей анемии, снижение работоспособности, бледность кожных покровов, повышение температуры тела, снижение показателей гемоглобина и эритроцитов. Нарастание симптомов интоксикации ведет к резкому ухудшению общего состояния больного, позже появляются кишечные расстройства и боли в животе.
- **Энтероколитическая форма.** Ведущими симптомами являются расстройства дефекации – поносы, запоры и их чередование, вздутие и урчание в животе, патологические выделения из заднего прохода: слизистые, гнилостные, кровянистые. Преобладающая локализация опухоли - левая половина ободочной кишки.
- **Диспептическая форма.** Главным симптомокомплексом является абдоминальный дискомфорт: тошнота, рвота, потеря аппетита, чувство тяжести в эпигастрии, отрыжка. Такие же симптомы могут наблюдаться при гастрите, язвенной болезни, хроническом панкреатите.

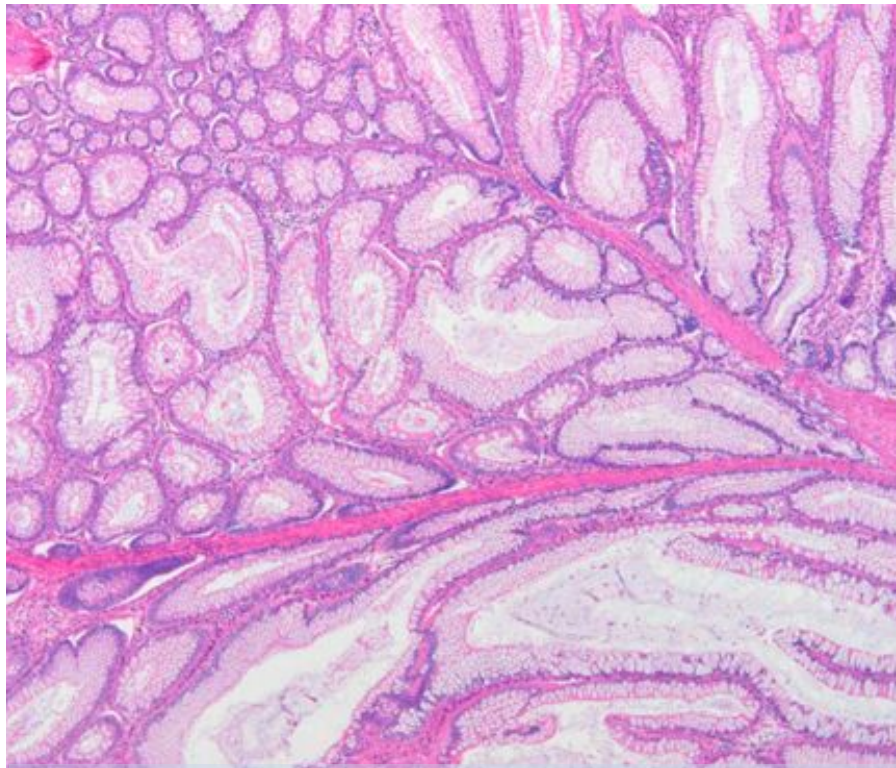
# Клинические формы

- **Псевдовоспалительная форма.** Данная форма больше характерна для правой половины ободочной кишки, реже сигмовидной кишки. Особенностью является преобладание симптомов воспаления в брюшной полости с болями в животе, раздражением брюшины и напряжением мышц передней брюшной стенки, подъемами температуры тела и изменениями в крови, отражающими воспалительный синдром. Клиническая картина может быть сходна с таковой при паранефрите, осложненном остром аппендиците, холецистите, язвенной болезни желудка и 12-ти перстной кишки, а также воспалительными процессами гениталий. Воспаление является следствием проникновения патогенной флоры в забрюшинную клетчатку. Возможно формирование параколических флегмон и абсцессов, что требует дифференциальной диагностики с аппендикулярным инфильтратом или абсцессом, деструктивным холециститом, сигмоидитом. В некоторых случаях вовлечение в процесс полых органов приводит к развитию свищей.
- **Опухолевая форма** или атипическая характеризуется наличием пальпируемой опухоли в брюшной полости при относительно удовлетворительном состоянии пациента и отсутствии каких-либо характерных жалоб.
- **Обтурационная форма.** В основе главного симптомокомплекса, присущего этой форме, лежит прогрессирующая обтурация просвета кишки. Пациенты жалуются на приступообразные боли в животе, урчание, вздутие, чувство распираания, задержку отхождения газов и кала, процесс нередко осложняется перфорацией кишки выше опухоли с развитием разлитого перитонита. Эта форма характерна для левой половины ободочной кишки. Почти у 50% пациентов диагноз устанавливается преимущественно в результате экстренного хирургического вмешательства.

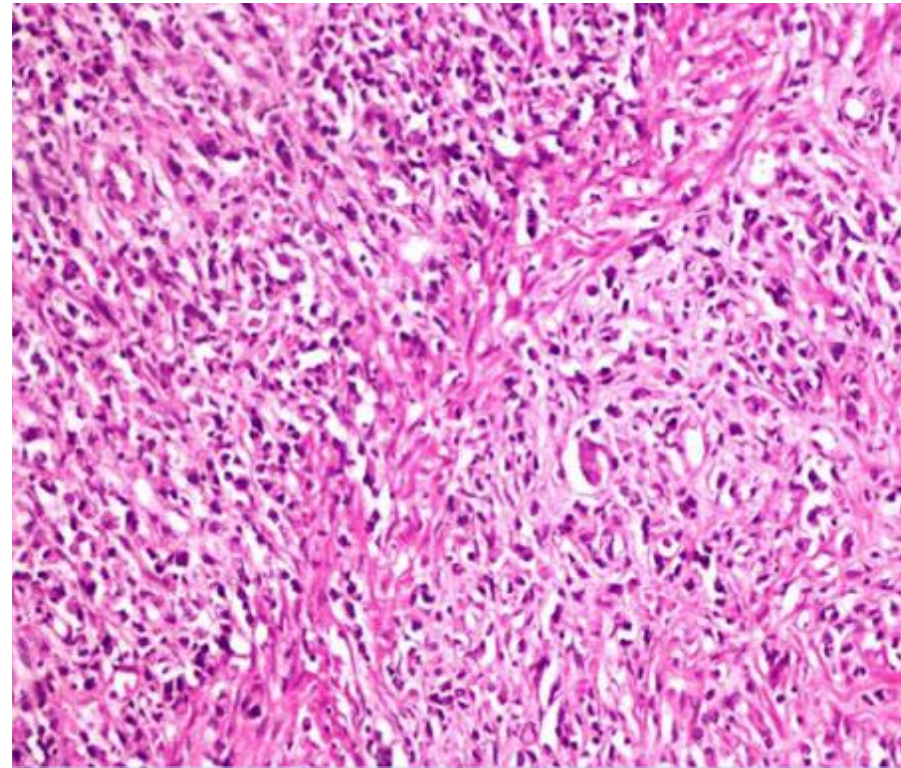
# Виды рака по типу роста

- **экзофитно-полиповидный** (прорастают в просвет толстой кишки);
- **эндофитно-язвенный** (локализуются на стенке толстой кишки и приводят к изъязвлению);
- **диффузно-инфильтративный** (диффузный тип распространения опухоли внутри стенок толстой кишки);
- **аннулярный** (распространение новообразования по окружности толстого кишечника, при этом сужается просвет кишечной трубки).

# Морфологическая классификация

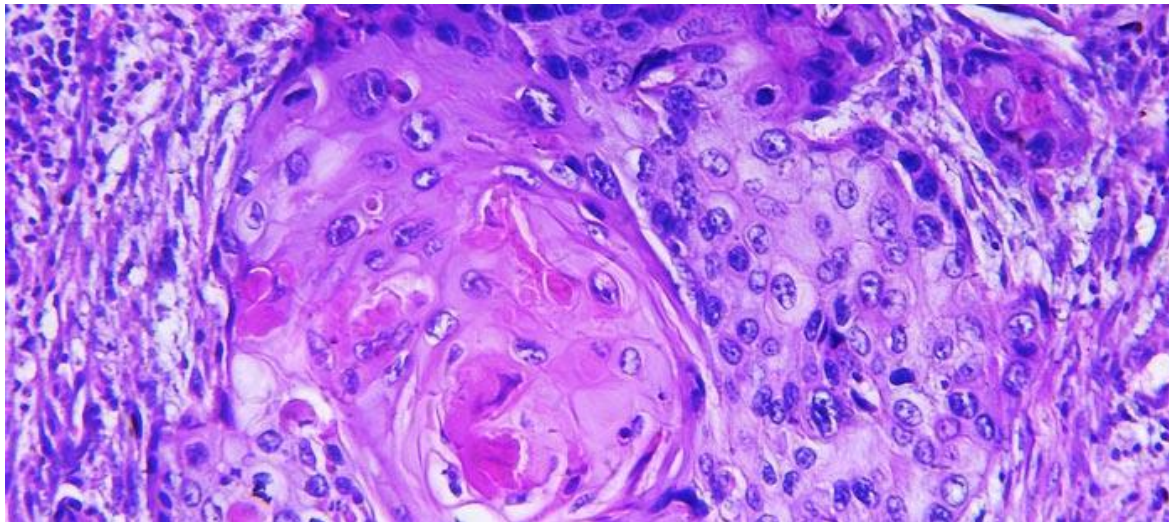
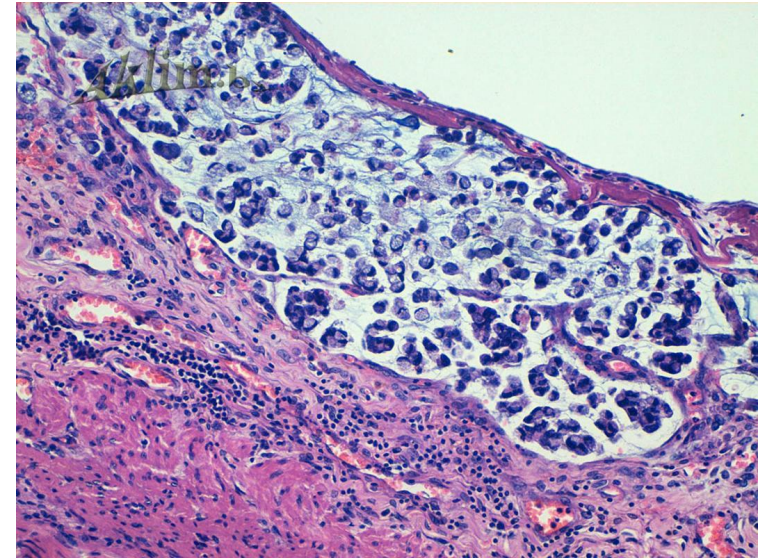
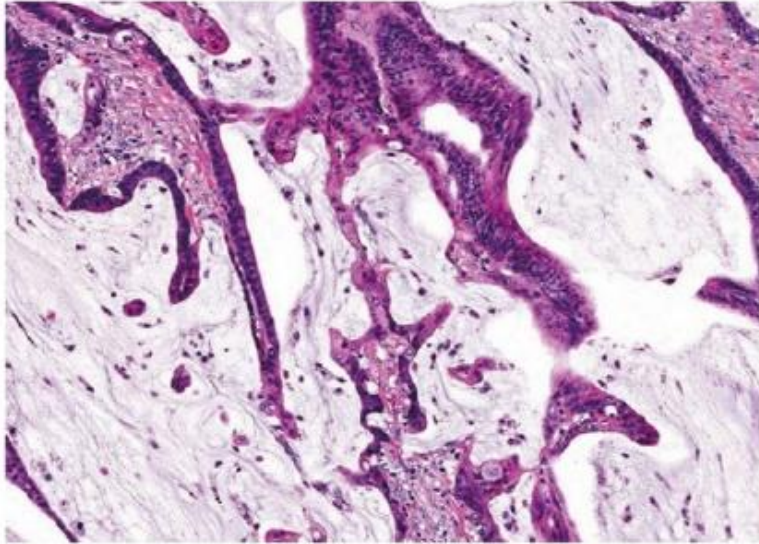


высокодифференцированная  
аденокарцинома



низкодифференцированная  
аденокарцинома

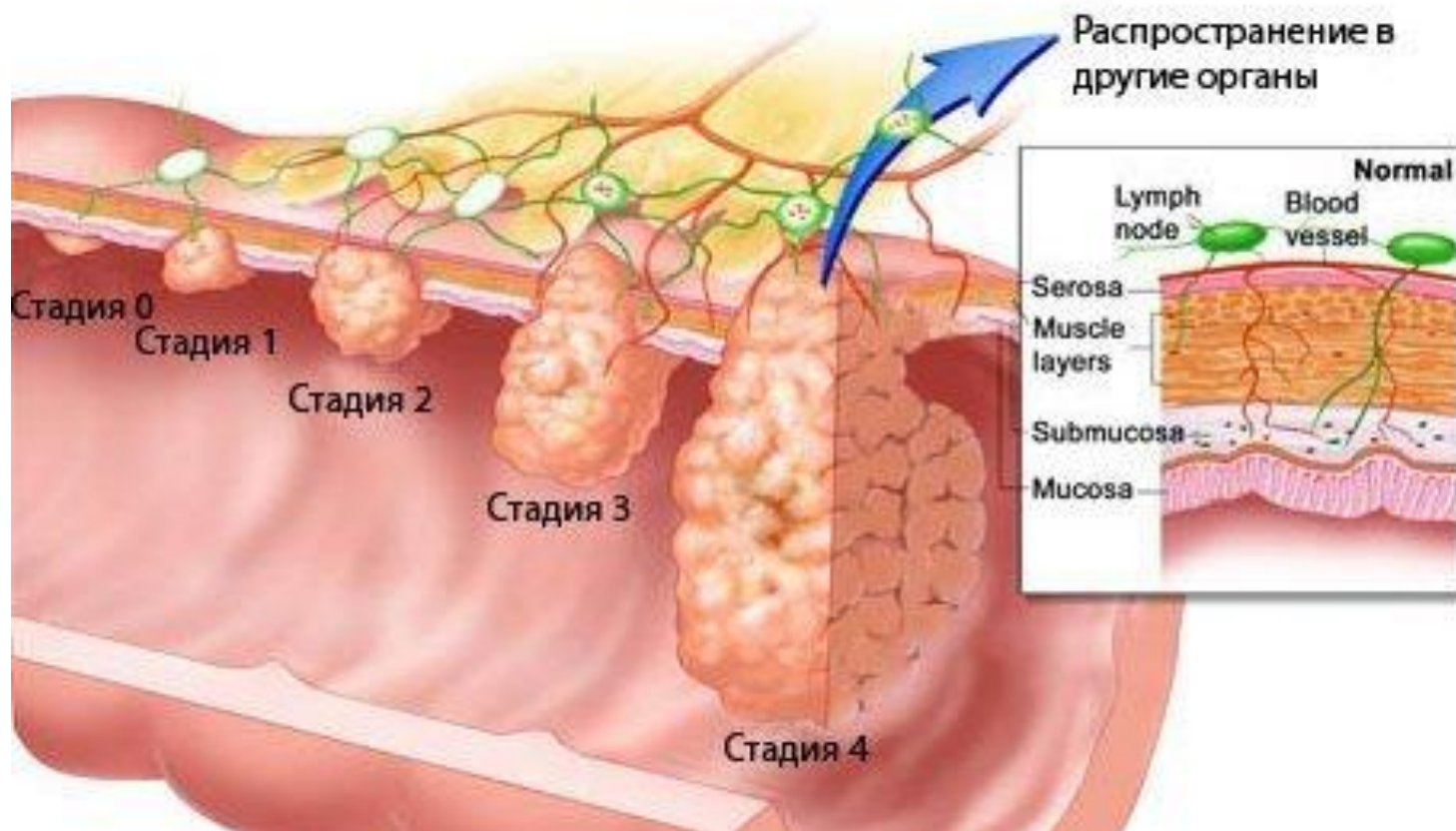
# Морфологическая классификация



- a) слизистая карцинома
- b) перстневидно-клеточный рак
- c) плоскоклеточный рак

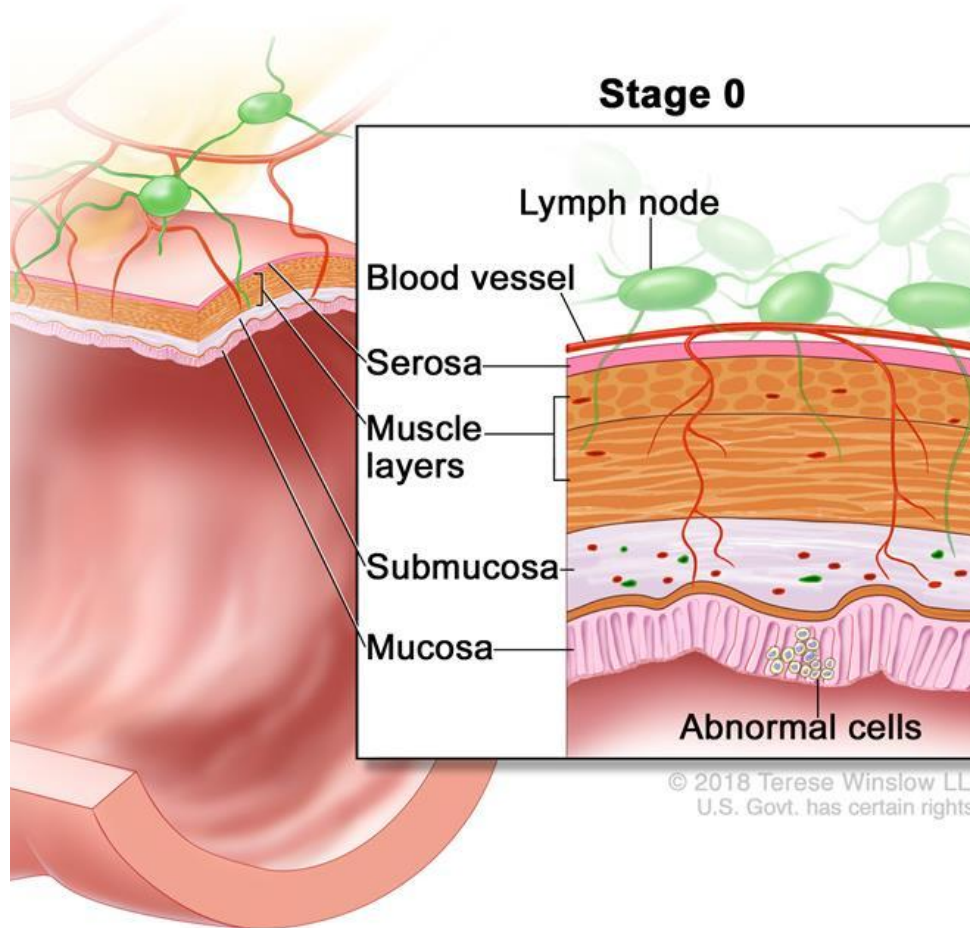
# Стадирование

## Стадии рака кишечника



# Стадия 0 (Карцинома in situ)

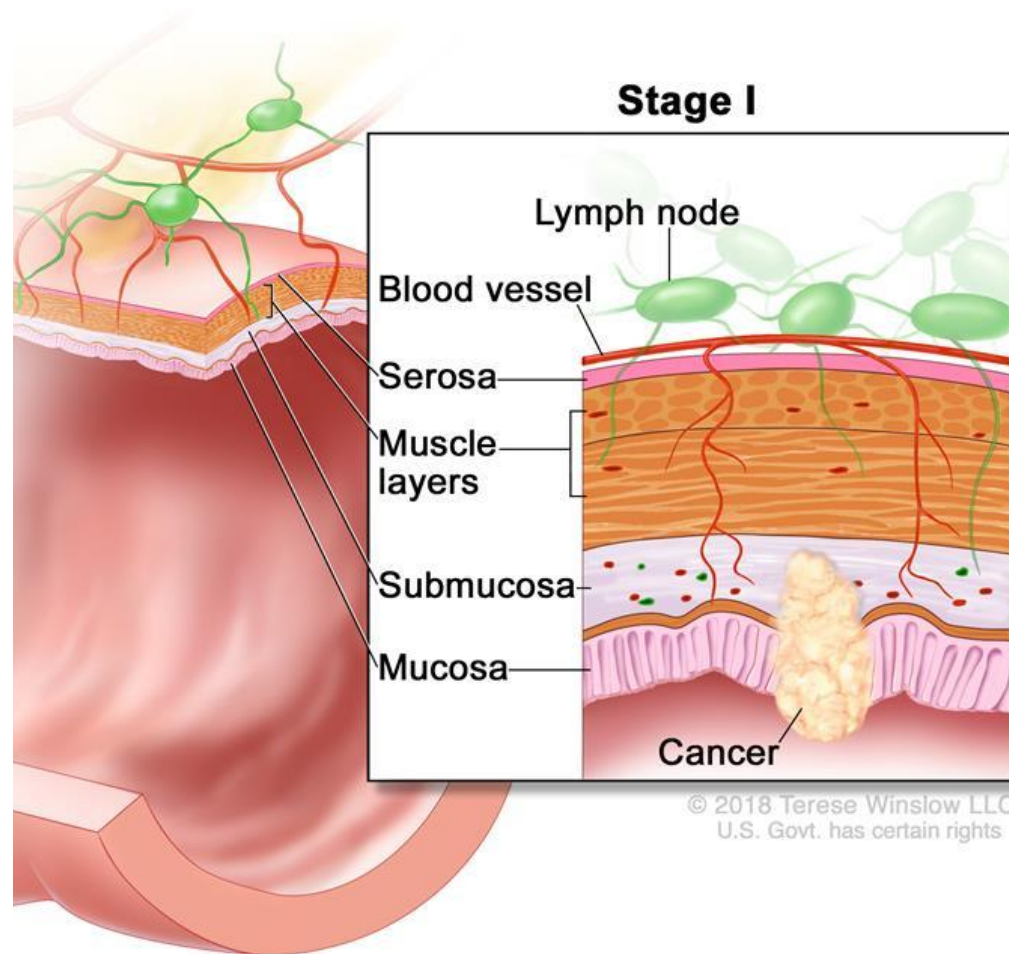
Скопление аномальных клеток в слизистой оболочке.



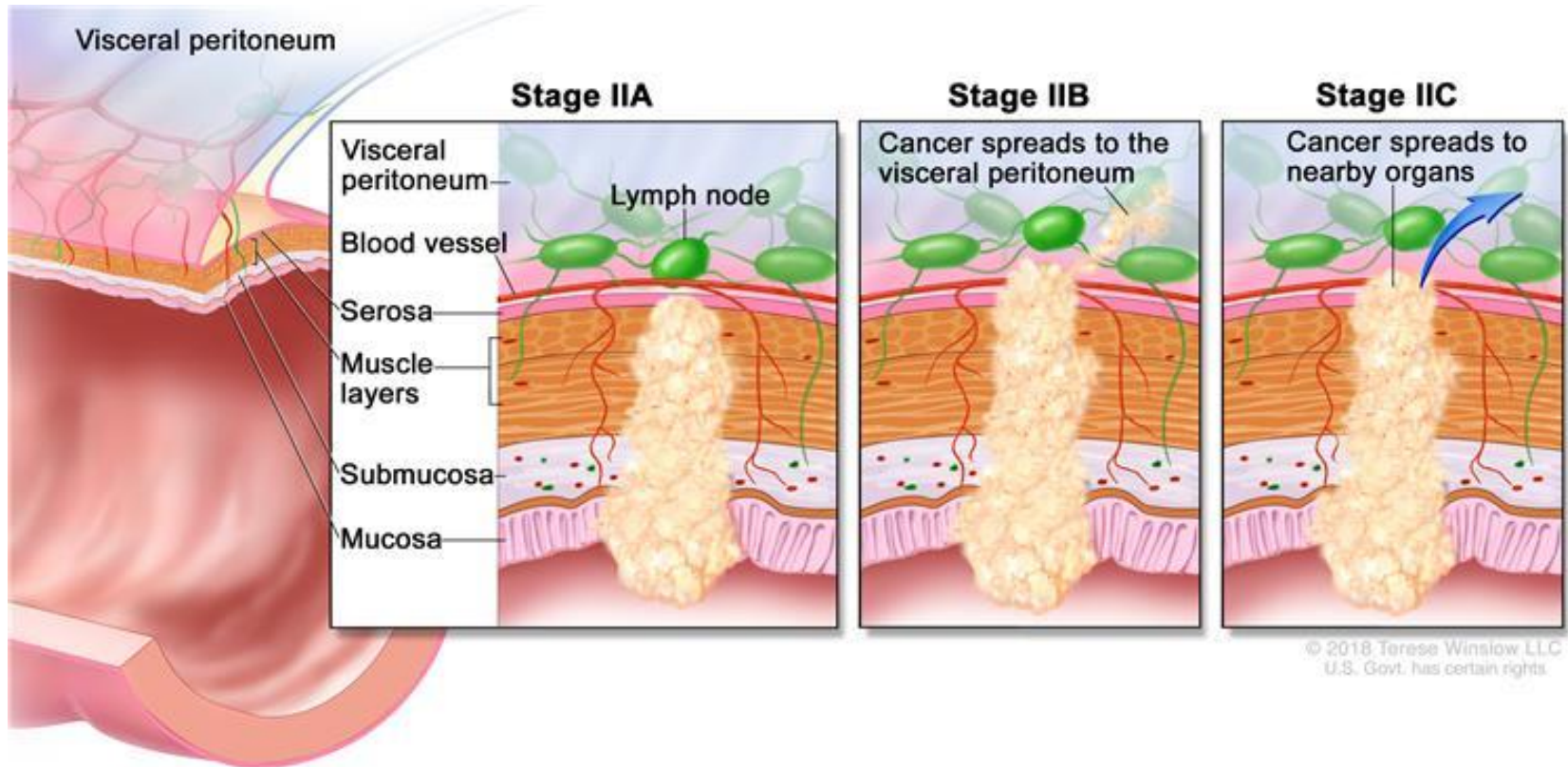


# Стадия I

Стадия I рака толстой кишки. Рак распространился от слизистой оболочки толстой кишки к подслизистой оболочке или к мышечному слою.

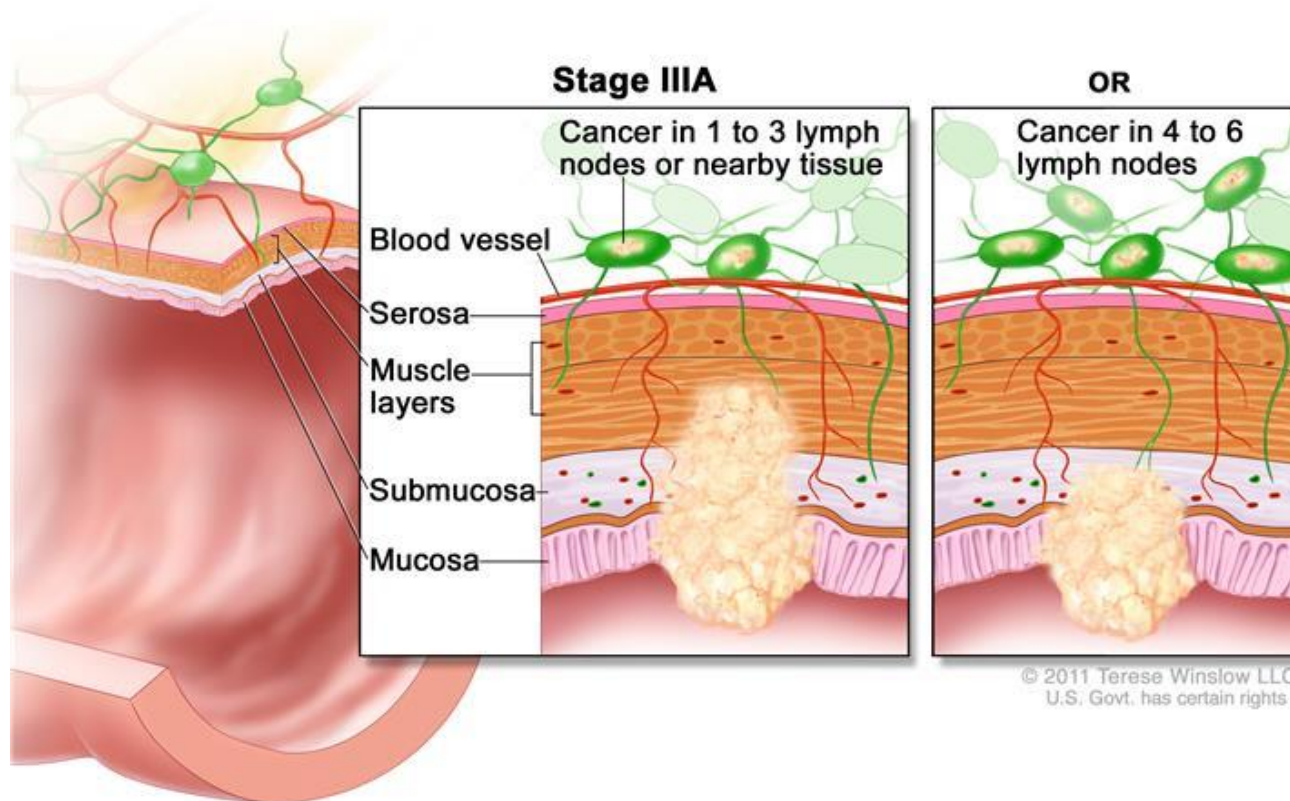


# Стадия II



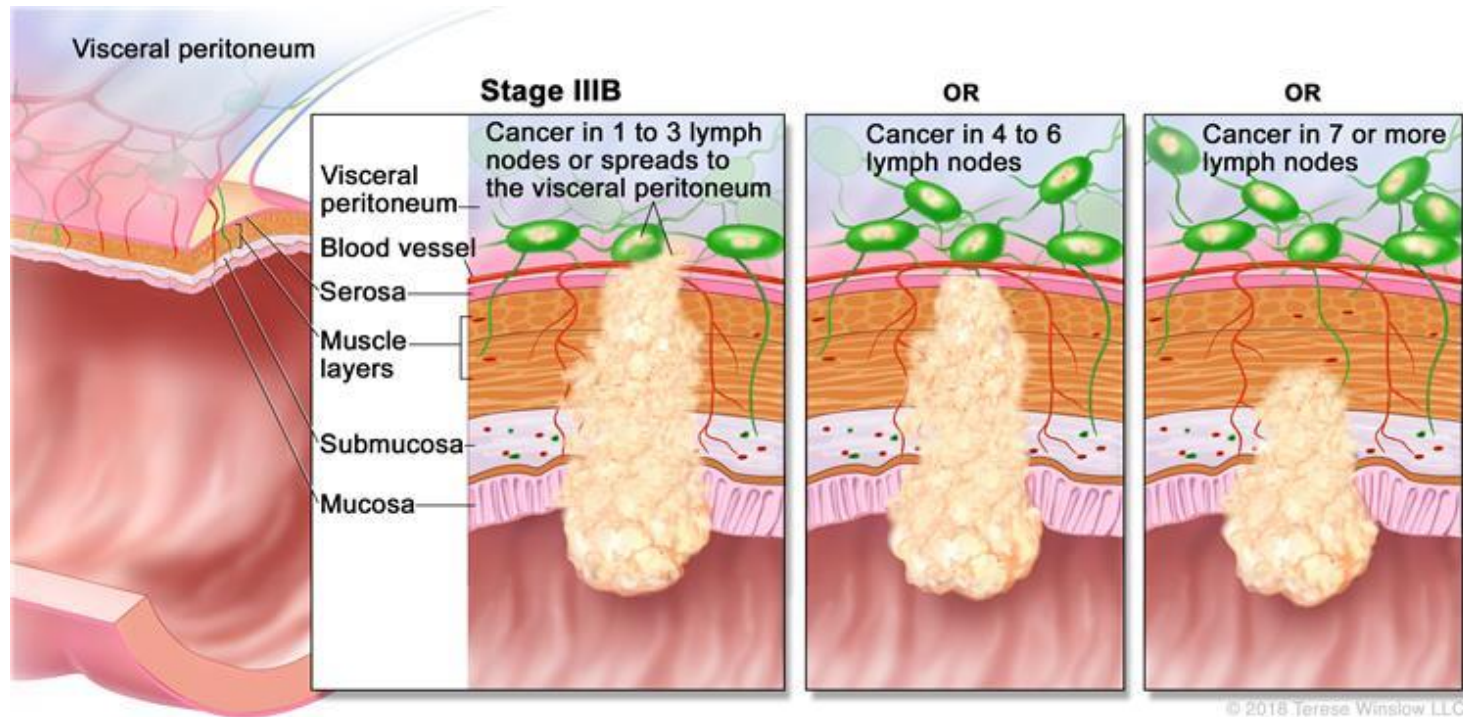
Стадия II рака толстой кишки. На стадии IIA рак распространился через мышечный слой стенки толстой кишки к серозной. На стадии IIB рак распространился через серозную оболочку, но не распространился на близлежащие органы. На стадии IIC рак распространился через серозу на близлежащие органы.

# Стадия IIIA



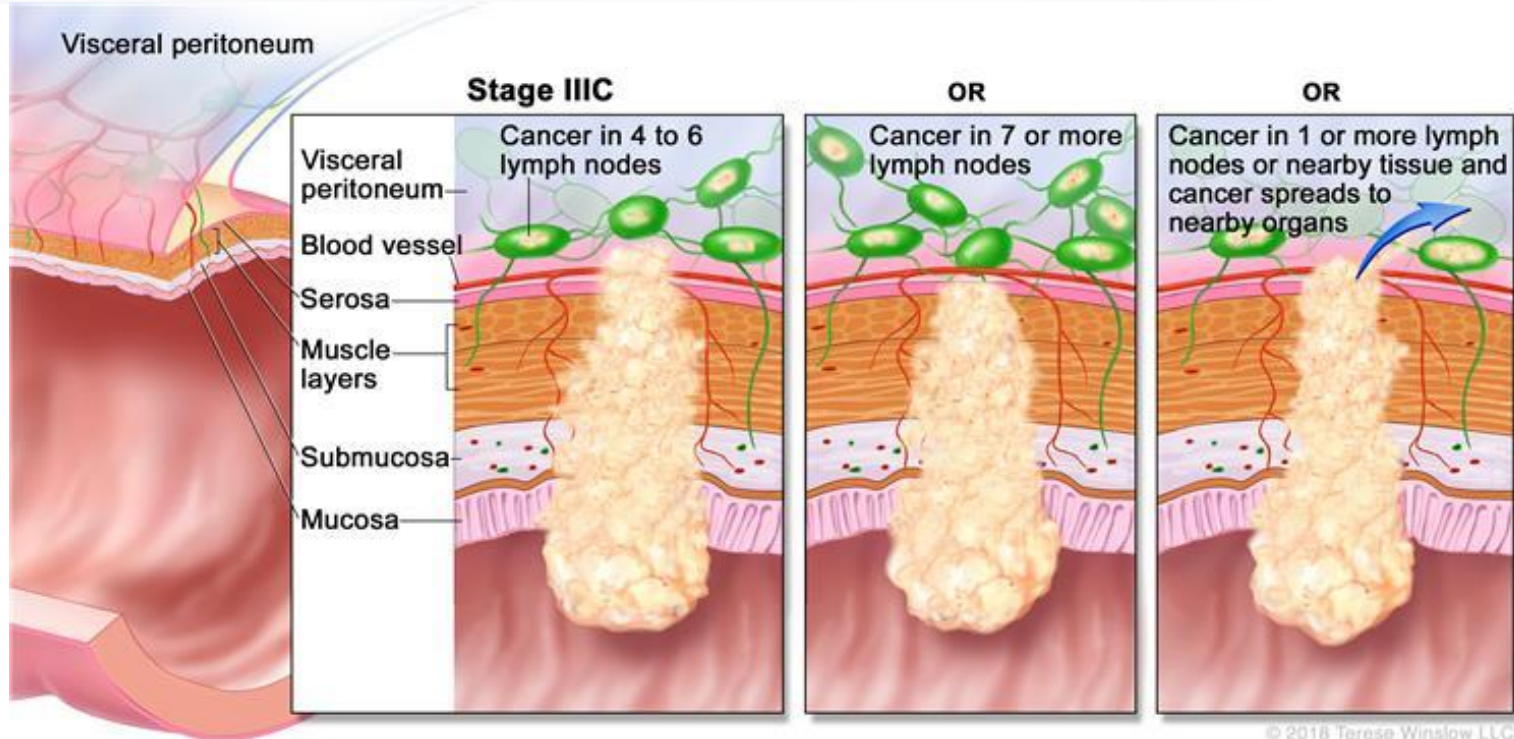
Стадия IIIA рака толстой кишки. Рак распространился через слизистую оболочку толстой кишки на подслизистую оболочку и, возможно, распространился на мышечный слой и распространился на один-три близлежащих лимфатических узла или ткани рядом с лимфатическими узлами. ИЛИ, рак распространился через слизистую оболочку к подслизистой оболочке и от четырех до шести близлежащих лимфатических узлов.

# Стадия IIIB



Стадия IIIB рака толстой кишки. Рак распространился через мышечный слой стенки толстой кишки на серозу или распространился через серозу, но не на близлежащие органы; рак распространился на один-три близлежащих лимфатических узла или на ткани возле лимфатических узлов. ИЛИ, рак распространился на мышечный слой или на серозу и на четыре-шесть близлежащих лимфатических узлов. ИЛИ, рак распространился через слизистую оболочку к подслизистой и может распространиться на мышечный слой; рак распространился на семь или более близлежащих лимфатических узлов.

# Стадия IIIC

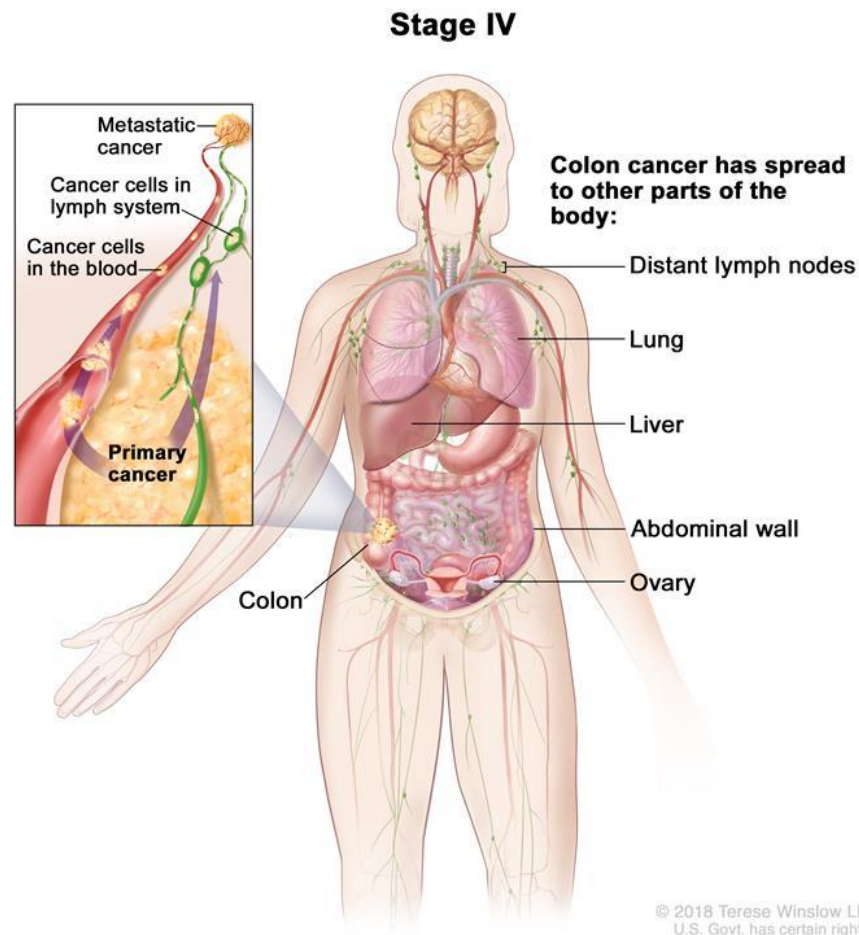


© 2018 Terese Winslow LLC  
U.S. Govt. has certain rights

Стадия IIIC рака толстой кишки. Рак распространился через серозную стенку толстой кишки, но не на близлежащие органы; рак распространился на четыре-шесть близлежащих лимфатических узлов. ИЛИ, рак распространился через мышечный слой в серозу или распространился через серозу, но не в близлежащие органы; рак распространился на семь или более близлежащих лимфатических узлов. ИЛИ, рак распространился через серозу на близлежащие органы и на один или несколько близлежащих лимфатических узлов или на ткани рядом с лимфатическими узлами.

# Стадия IV

Стадия IV рака толстой кишки. Рак распространился через кровь и лимфатические узлы на другие части тела, такие как легкие, печень, брюшная стенка или яичник.



# Диагностика (скрининговые тесты)

- Колоноскопия
- Анализ кала на скрытую кровь
- Иногда гибкая сигмоидоскопия
- Иногда фекальный ДНК тест
- В ряде случаев, КТ колонография

Для пациентов **среднего риска**, скрининг на колоректальный рак должен начинаться в возрасте **50 лет** и осуществляться до возраста **75 лет**. Для взрослых в возрасте от 76 до 85 лет решение о проведении скрининга должно приниматься индивидуально, учитывая общее состояние здоровья пациента и предыдущие результаты скрининга.

Фекальные иммунохимические тесты на кровь более чувствительны и специфичны для человеческой крови, чем более ранние анализы кала на основе гваяка, на которые могут влиять многие вещества пищевого происхождения. Тем не менее, положительный тест на кровь может возникнуть в результате доброкачественных заболеваний (например, язв, дивертикулеза), а отрицательный тест не исключает возможность рака, поскольку раковые образования не кровоточат непрерывно.

КТ-колонография (виртуальная колоноскопия) позволяет получать изображения толстой кишки в режиме 2D и 3D с помощью мультidetекторной КТ и при двойном контрастировании кишки путем введения контраста и газа. Изображения высокого разрешения, полученные в режиме 3D, приближаются по информативности к эндоскопическому исследованию, отсюда и название метода. КТ-колонография – перспективный метод скрининга при наличии противопоказаний к эндоскопии или отказе от ее проведения, однако обладает более низкой чувствительностью и зависит от опыта рентгенолога. При данном исследовании нет необходимости в проведении седации, но требуется тщательная подготовка кишечника; растяжение газом может вызвать неприятные ощущения. Дополнительно, в отличие от оптической колоноскопии, при диагностической процедуре невозможно провести биопсию из мест поражения.

# Диагностирующие тесты

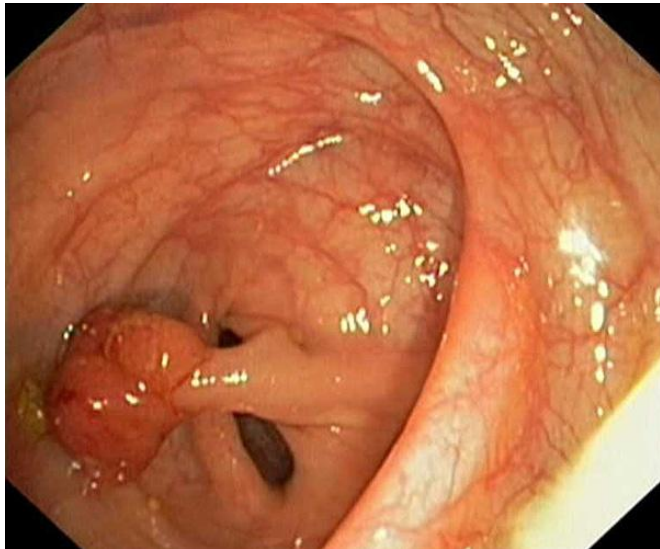
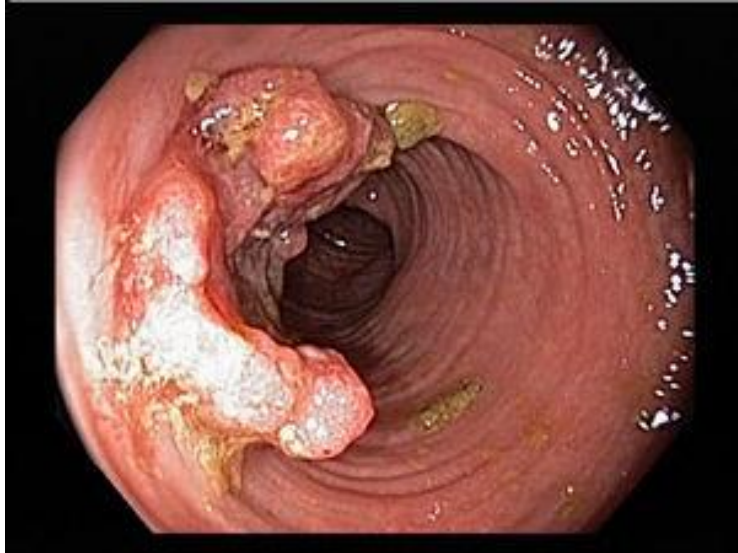
- Биопсия при колоноскопии
- КТ позволяет оценить развитие опухоли и ее распространение
- Генетические тесты

При положительном результате пробы на скрытую кровь в кале необходимо проведение колоноскопии, так же, как и при выявлении образований методом сигмоскопии или других методов визуализации. Любые образования необходимо полностью удалять и проводить гистологическое исследование. Если образование расположено на широком основании или его невозможно удалить при колоноскопии, настоятельно рекомендуется хирургическое иссечение.

При установлении диагноза рака необходимо провести КТ брюшной полости, рентгенографию органов грудной клетки и стандартные лабораторные исследования для выявления признаков метастатической болезни, анемии и оценки общего состояния пациента.

Повышение уровня карциноэмбрионального антигена (КЭА) отмечается у 70% больных КРК, однако этот тест не обладает специфичностью и поэтому не рекомендуется для скрининга. Однако, если уровень КЭА повышен перед операцией и снижается после удаления опухоли толстой кишки, динамический контроль КЭА помогает раньше выявить рецидив. С этой целью можно также использовать опухолевые маркеры СА-199 и СА-125.





# Лечение

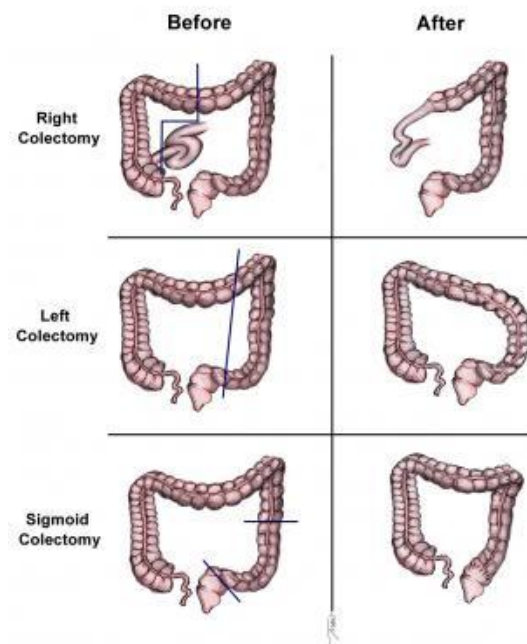
- Хирургия
- Радиочастотная абляция
- Криохирургия
- химиотерапия
- Радиационная терапия
- Таргетная терапия
- Иммунотерапия

# Хирургическое лечение

При **радикальной операции** удаляется пораженный отдел ободочной кишки с регионарным лимфатическим аппаратом. Радикальными операциями являются право- и левосторонняя гемиколэктомия, расширенные гемиколэктомии, резекция поперечно-ободочной и сигмовидной кишки, тотальная колэктомия.

**Паллиативные резекции** выполняются при наличии отдаленных метастазов рака и помогают предупредить такие осложнения, как выраженный болевой синдром, кровотечение из распадающейся опухоли, зловонные кишечные выделения, тем самым улучшая качество жизни пациентов. Паллиативные операции могут выполняться в объеме резекций кишки.

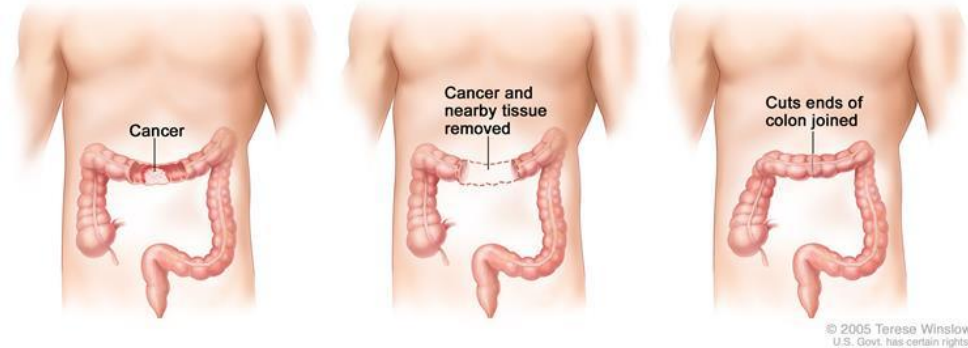
**Симптоматические операции** выполняются без удаления первичных опухолей в объеме разгрузочных колостомий или обходных анастомозов у пациентов с далеко зашедшим процессом (илеотрансверзостомия, коло-



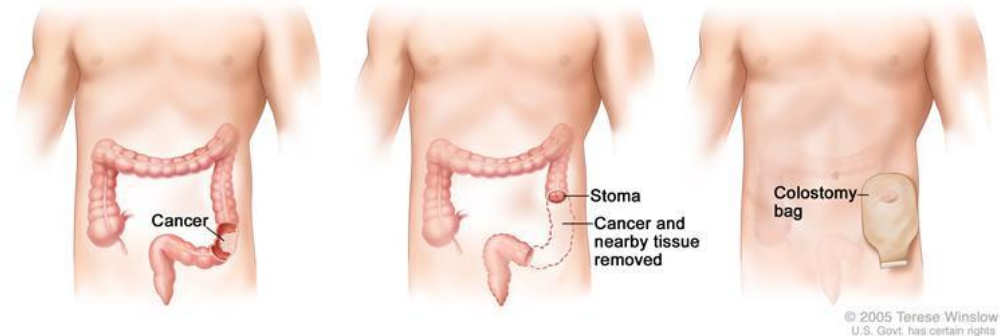
# Хирургическое лечение

Различают операции с первичным восстановлением кишечной непрерывности и с наложением колостомы (обструктивные резекции). Последние используются как первый этап в лечении осложненного рака (кишечная непроходимость, перифокальное воспаление, перфорация кишки) и при паллиативном лечении.

Resection of the Colon with Anastomosis



Colostomy



# Химиотерапия

**Таблица 3.** Режимы на основе фторпиримидинов, рекомендуемые в адъювантном лечении колоректального рака

Режим	Схема
Модифицированный режим De Gramont	Кальция фолинат 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 часов с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м <sup>2</sup> и с последующей 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м <sup>2</sup> (по 1200 мг/м <sup>2</sup> /сут.). Начало очередного курса — на 15 день
Капецитабин	Капецитабин 2500 мг/м <sup>2</sup> /сут. внутрь в 1-14-й дни. Начало очередного курса — на 22-й день. Доза может быть снижена до 1250-2000 мг/м <sup>2</sup> /сут. внутрь в 1-14-й дни для улучшения переносимости лечения и приверженности терапии

**Таблица 4.** Режимы с включением оксалиплатина и фторпиримидинов, рекомендуемые в адъювантном лечении колоректального рака

Модифицированный FOLFOX 6	Оксалиплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в виде 2-часовой инфузии в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 ч с последующим болюсным введением фторурацила 400 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно и 46-часовой инфузией фторурацила 2400 мг/м <sup>2</sup> (по 1200 мг/м <sup>2</sup> в сутки). Начало очередного курса на 15-й день
XELOX	Оксалиплатин 130 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м <sup>2</sup> в сутки в 1-14-й дни. Начало очередного курса на 22-й день
FLOX	Оксалиплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в течение 2 ч (в 1-й, 15-й и 29-й дни каждого цикла) + кальция фолинат 20 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно с последующим болюсным введением фторурацила 500 мг/м <sup>2</sup> еженедельно в течение 6 недель с последующим 2-недельным перерывом

# Таргетная терапия

Типы таргетной терапии, используемой при лечении рака толстой кишки, включают следующие:

- **Моноклональные антитела**. Существуют различные виды терапии моноклональными антителами:
  - ✓ Терапия ингибитором эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF): *Бевацизумаб* и *рамуцирумаб* являются ингибиторами VEGF и ингибиторами ангиогенеза .
  - ✓ Терапия ингибитором рецептора эпидермального фактора роста (EGFR): *Цетуксимаб* и *панитумумаб* являются ингибиторами EGFR.
- **Ингибиторы ангиогенеза**: *Зив-афлиберцепт* представляет собой сосудистую ловушку фактора роста эндотелия, которая блокирует фермент, необходимый для роста новых кровеносных сосудов в опухолях.
- **Регорафениб** используется для лечения метастатического колоректального рака, который не поддавался другому лечению. Мультикиназный ингибитор.

Иммунотерапия: *пембролизумаб*.

**Спасибо за  
внимание!**

