

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Зав. Кафедрой: д.м.н., профессор Зуков Р.А.

Реферат на тему: «Злокачественные новообразования
ободочной кишки и ректосигмоидного отдела»

Выполнил: врач-ординатор 2 года

Специальность «Онкология» Холматов А.К.

Красноярск, 2023 г.

Содержание:

1. Введение.....	3
2. Определение.....	4
3. Этиология и патогенез.....	4
4. Кодирование по МКБ10	4
5. Классификации.....	4
6. Стадирование по Kikuchi.....	8
7. Стадирование по Haggitt.....	8
8. Диагностика	9
9. Лечение	12
10. Выводы.....	16
11. Список литературы	17

Введение

Рак ободочной кишки и ректосигмоидного отдела среди других злокачественных опухолей занимает лидирующие позиции по заболеваемости и смертности. В 2017 г. в России зарегистрировано 42 087 новых случаев рака ободочной кишки и 23 022 пациентов умерли от этого заболевания.

1. Определение

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

2. Этиология и патогенез

У 3–5 % пациентов развитие рака ободочной кишки связано с наличием известных наследственных синдромов, наиболее распространенные из которых – синдром Линча, семейный аденоматоз толстой кишки и MutYH-ассоциированный полипоз. У остальных пациентов рак ободочной кишки и ректосигмоидного отдела носит спорадический характер. В качестве факторов риска развития данной патологии рассматриваются хронические воспалительные заболевания толстой кишки (например, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона), курение, употребление алкоголя, преобладание в рационе красного мяса, сахарный диабет, ожирение или повышенный индекс массы тела, низкая физическая активность.

3. Классификация по МКБ-10

Злокачественное новообразование ободочной кишки (C18)

C18.0 – Злокачественное новообразование слепой кишки

C18.1 – Злокачественное новообразование червеобразного отростка

C18.2 – Злокачественное новообразование восходящей ободочной кишки

C18.3 – Злокачественное новообразование печеночного изгиба ободочной кишки

C18.4 – Злокачественное новообразование поперечной ободочной кишки

C18.5. – Злокачественное новообразование селезеночного изгиба ободочной кишки

C18.6 – Злокачественное новообразование нисходящей ободочной кишки

C18.7 – Злокачественное новообразование сигмовидной кишки

C18.8 – Поражение ободочной кишки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C18.9 – Злокачественное новообразование ободочной кишки неуточненной локализации

Злокачественное новообразование ректосигмоидного соединения (C19)

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).

4. Международная гистологическая классификация (всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), 2019)

Эпителиальные опухоли

I. Доброкачественные опухоли

a. 8211/0 Тубулярная аденома

b. 8261/0 Ворсинчатая аденома

c. 8263/0 Тубулярно-ворсинчатая аденома

d. 8220/0 Аденоматозный полип

e. 8213/0 Зубчатая дисплазия

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

a. 8148/2 Железистая интраэпителиальная неоплазия высокой степени

b. 8148/0 Железистая интраэпителиальная неоплазия низкой степени

III. Рак

a. 8140/3 Аденокарцинома без дополнительных условий (БДУ)

b. 8213/3 Зубчатая аденокарцинома

c. 8262/3 Аденомоподобная аденокарцинома

d. 8265/3 Микропапиллярная аденокарцинома

e. 8480/3 Муцинозная (слизистая) аденокарцинома

f. 8490/3 Рак с диффузным типом роста

g. 8490/3 Перстневидно-клеточный рак

h. 8560/3 Железисто-плоскоклеточный рак

i. 8510/3 Медуллярный рак

j. 8220/3 Недифференцированный рак БДУ

k. 8033/3 Рак с саркоматоидным компонентом

l. 8240/3 Нейроэндокринная опухоль БДУ

m. 8240/3 Нейроэндокринная опухоль G1

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

Стадирование

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

Для рака ободочной и ректосигмоидного отдела толстой кишки используется единая классификация.

Символ T имеет следующие градации:

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

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

T1 – опухоль распространяется в подслизистый слой стенки кишки

T2 – опухоль распространяется на мышечный слой без прорастания в стенку кишки.

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

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

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

T4a – прорастание в висцеральную брюшину.

T4b – прорастание в другие органы и структуры.

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

NX – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.

N0 – поражения регионарных лимфатических узлов нет.

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

N1a – метастазы в 1 регионарном лимфатическом узле.

N1b – метастазы в 2–3 лимфатических узлах.

N1c – диссемины в брыжейке без поражения регионарных лимфатических узлов.

N2 – метастазы более чем в 3 регионарных лимфатических узлах.

N2a – поражено 4–6 лимфатических узлов.

N2b – поражено 7 и более лимфатических узлов.

Символ M характеризует наличие или отсутствие отдаленных метастазов.

M0 – отдаленных метастазов нет.

M1 – наличие отдаленных метастазов.

M1a – наличие отдаленных метастазов в 1 органе.

M1b – наличие отдаленных метастазов более чем в 1 органе.

M1c – метастазы по брюшине.

Группировка по стадиям представлена в таблице 1.

Стадия	T	N	M
0	is	0	0
I	1, 2	0	0
II	3, 4	0	0
IIA	3	0	0
IIB	4a	0	0
IIC	4b	0	0
III	Любая	1, 2	0
IIIA	1, 2	1	0
	1	2a	0
IIIB	3, 4a	1	0
	2, 3	2a	0
IIIC	4b	1, 2a, 2b	0
	4a	2a	0
	3, 4a	2b	0
IV	Любая	Любая	1
IVa	Любая	Любая	1a
IVb	Любая	Любая	1b
IVc	Любая	Любая	1c

5. Стадирование по Kikuchi раннего рака ободочной кишки

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

T1sm1 – глубина инвазии подслизистого слоя до 1/3.

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

T1sm3 – полная инвазия опухолью всего подслизистого слоя.

Окончательное стадирование проводится по результатам патологоанатомического исследования операционного материала.

6. Стадирование по Haggitt малигнизированных полипов ободочной кишки

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

Уровень 0 – отсутствие инвазивной карциномы.

Уровень I – инвазия в «головку» полипа.

Уровень II – инвазия в «шейку» полипа.

Уровень III – инвазия в «ножку» полипа.

Уровень IV – инвазия в «основание» полипа.

Уровни I–III соответствуют T1sm1, а уровень IV может соответствовать T1sm1–T1sm3.

7. Клиническая картина

Заболевание может манифестировать с симптомов нарушения функции желудочнокишечного тракта (тошнота, рвота, диарея, запоры, метеоризм, отсутствие аппетита, боли в животе), анемии, снижения веса, слабости, лихорадки, выделения крови и слизи с калом.

Также заболевание может манифестироваться картиной острой или частичной кишечной непроходимости.

8. Диагностика заболевания

Диагноз устанавливается на основании данных жалоб, анамнеза, физикального обследования, морфологического исследования опухолевого материала, данных инструментальных и лабораторных методов обследования.

8.1 Жалобы и анамнез

Тщательный сбор жалоб и анамнеза пациентов с раком ободочной кишки с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения.

Собрать семейный анамнез и проанализировать его на соответствие критериям Amsterdam II и рекомендациям Bethesda.

Критерии Amsterdam II:

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

5. Опухоли по возможности должны быть верифицированы.

Критерии Bethesda:

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

8.2 Физикальное обследование

Пациентам раком ободочной кишки до начала лечения: тщательный физикальный осмотр, включающий пальцевое ректальное исследование, оценка нутритивного статуса, с целью исключения синхронных опухолей прямой кишки и оценки потенциальной переносимости противоопухолевого лечения.

8.3 Лабораторные диагностические исследования

Пациентам с раком ободочной кишки до начала лечения необходимо выполнять общий (клинический) анализ крови, анализ крови биохимический (общетерапевтический), коагулограмму (ориентировочное исследование системы гемостаза) с целью оценки распространения болезни и потенциальной переносимости противоопухолевого лечения.

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

Генетическое тестирование рекомендуется в следующих случаях:

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

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

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

3. Подозрение на семейный аденоматоз. Выполняется молекулярногенетическое исследование мутаций в гене APC в крови:

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

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

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

8.4 Инструментальные диагностические исследования

До начала лечения рекомендуется выполнять колоноскопию с взятием биопсийного материала – наиболее информативное исследование при раке ободочной кишки, позволяющее непосредственно визуализировать опухоль, определить ее размеры, локализацию и макроскопический тип, оценить угрозу осложнений (кровотечения, перфорации), а также получить материал для морфологического исследования. Для получения достаточного количества материала требуется выполнить несколько (3–5) взятий биопсийного материала стандартными эндоскопическими щипцами.

С установленным диагнозом рака ободочной кишки при невозможности выполнения тотальной колоноскопии рекомендуется с целью исключения синхронных опухолей выполнять ирригоскопию или КТ-

колонографию до начала лечения, либо тотальную колоноскопию в течение 3-6 месяцев после операции.

Пациентам, страдающим раком ободочной кишки до начала лечения необходимо выполнять КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, при невозможности – ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства с целью исключения метастатического поражения органов брюшной полости.

При раке ректосигмоидного отдела толстой кишки до начала лечения выполнять МРТ малого таза либо КТ малого таза с внутривенным контрастированием с целью оценки распространения опухоли.

Выполнять лапароскопию при подозрении на диссеминацию опухоли по брюшине.

9. Лечение

При раннем раке ободочной кишки 0–I стадии (Tis–T1sm1N0M0) рассмотреть возможность применения органосохраняющих и функционально-щадящих способов лечения (эндоскопическая резекция слизистой оболочки с диссекцией в подслизистом слое) с высокой эффективностью.

При резектабельном локализованном и местно-распространенном раке ободочной кишки I–III стадий (T1sm2–T4N0–2M0) при отсутствии абсолютных противопоказаний на 1-м этапе проводить хирургическое лечение; объем операции определяется локализацией и местным распространением опухоли.

При резектабельном локализованном и местно-распространенном раке ободочной кишки II–III стадий (T1–4N1–2M0, T4N0–2M0) адъювантную химиотерапию проводить при выявлении поражения регионарных лимфатических узлов, прорастании опухолью серозной оболочки (pT4a), врастании в соседние органы (pT4b) и наличии факторов риска.

При нерезектабельном раке ободочной кишки (T4N0–2M0) рекомендуется направлять пациентов в крупные медицинские организации, в которых имеется опыт лечения данной группы пациентов, для повторной оценки возможности удаления опухоли.

При генерализованном раке ободочной кишки с резектабельными/потенциально резектабельными синхронными метастазами в печени или легких (M1a) при исходной возможности выполнения R0-резекции метастазов рака ободочной кишки в печени или легких, а также при переходе метастатического поражения этих органов в резектабельное состояние в

процессе химиотерапевтического лечения проводить резекцию указанных органов с метастазами в объеме R0.

При исходно резектабельных метастатических очагах необходимо их хирургическое удаление, при этом в случае функциональной переносимости предпочтение отдается одномоментным хирургическим вмешательствам.

При исходно резектабельных метастатических очагах после успешного проведения резекции в объеме R0 или R1 проведение адъювантной химиотерапии (6 мес. лечения по схеме FOLFOX, XELOX, применение фторпиримидинов в монорежиме).

При потенциально резектабельных метастатических очагах проведение максимально активной химиотерапии, цель которой – достижение объективного эффекта и переход нерезектабельных метастазов в резектабельные (FOLFOX, XELOX или FOLFIRI, XELIRI, FOLFOXIRI).

При потенциально резектабельных метастатических очагах в случае отсутствия мутации RAS и BRAF необходимо рассмотреть добавление к режимам химиотерапии FOLFIRI, или FOLFOX, или FOLFOXIRI цетуксимаба или панитумумаба независимо от локализации первичной опухоли.

При потенциально резектабельных метастатических очагах при наличии мутации RAS - добавление бевацизумаба к любому из указанных выше режимов химиотерапии независимо от локализации первичной опухоли.

При потенциально резектабельных метастатических очагах при наличии мутации BRAF - режим химиотерапии FOLFOXIRI с применением моноклональных антител (МКА) (бевацизумаба или цетуксимаба или панитумумаб).

При генерализованном раке ободочной кишки с незеректабельными синхронными метастазами рекомендуется применение комбинаций химиопрепаратов (FOLFOX, XELOX, XELIRI, FOLFIRI, FOLFOXIRI) с или без добавлением таргетных препаратов (цетуксимаб, панитумумаб, бевацизумаб).

10. Хирургическое лечение

Эндоскопическое лечение раннего рака ободочной кишки рекомендуется при:

- тубулярно-ворсинчатых аденомах с дисплазией эпителия тяжелой степени;

- аденокарциномах с инвазией в пределах слизистого и подслизистого слоя по данным эндоскопического УЗИ;
- аденокарциномах с умеренной или высокой степенью дифференцировки.

Противопоказания:

- низкодифференцированная или слизистая аденокарцинома;
- лимфоваскулярная инвазия;
- стадия >uT1sm1;

Возможные варианты:

- * эндоскопическая полипэктомия;
- * эндоскопическая подслизистая резекция.

11. Адьювантная химиотерапия

Назначать адьювантную химиотерапию пациентам с раком pT4N0 или pT1–4N+, а также она может быть рекомендована пациентам с раком ободочной кишки pT3N0M0 и факторами негативного прогноза (низкой степенью дифференцировки, лимфоваскулярной/перинеуральной инвазией, при проведении операции в условиях кишечной непроходимости/перитонита, при операции с неадекватным объемом лимфодиссекции (если изучено <12 лимфатических узлов), tumor-budding, РЭА >2,35 после операции).

При раке ободочной кишки pT3N0M0 с единственным фактором негативного прогноза при неизвестном уровне MSI или микросателлитной стабильности (MSS) проведение адьювантной химиотерапии аналогами пиримидина в монорежиме в течение 6 мес. или по схемеXELOX (расшифровка схем представлена в таблицах 3-6) в течение 3 мес. При MSI-H в случае pT3N0M0 стоит наблюдать. При отсутствии MSI-H в сочетании с 2 и более неблагоприятными факторами прогноза адьювантная химиотерапия по схемеXELOX в течение 3 мес. или по схемеFOLFOX в течение 6 мес.

При раке ободочной кишки pT4N0M0 вне зависимости от уровня MSI необходимо проведение адьювантной химиотерапии по схемеXELOX в течение 3 мес. или по схемеFOLFOX в течение 6 мес с целью снижения риска прогрессирования заболевания.

При pN2 или pT4N1 раке ободочной кишки рекомендуется проведение адьювантной химиотерапии по схемеXELOX или FOLFOX в течение 6 мес с целью снижения риска прогрессирования заболевания.

Таблица 3 – Режимы применения оксалиплатина и аналогами пириимидина в лечении колоректального рака**

Режим	Схема
<i>Модифицированный FOLFOX 6</i>	<i>Оксалиплатин** 85 мг/м² в виде 2-часовой инфузии в 1-й день, кальция фолинат** 400 мг/м² в/в в течение 2 ч с последующим болюсным введением фторурацила** 400 мг/м² в/в струйно и 46-часовой инфузией фторурацила** 2400 мг/м² (по 1200 мг/м² в сутки). Начало очередного курса на 15-й день</i>
<i>XELOX</i>	<i>#Оксалиплатин** 130 мг/м² в 1-й день, капецитабин** 2000 мг/м² в сутки в 1–14(15)-й дни (в зависимости от времени начала терапии (введения лекарственного препарата) – в случае, если введение начинается в первой половине первого дня цикла – 14 дней). Начало очередного курса на 22-й день[126]</i>
<i>FLOX</i>	<i>Оксалиплатин** 85 мг/м² в течение 2 ч (1, 15 и 29-й дни каждого цикла) + кальция фолинат** 20 мг/м² в/в струйно с последующим болюсным введением фторурацила** 500 мг/м² еженедельно в течение 6 недель с последующим 2-недельным перерывом</i>

11. Паллиативная химиотерапия

У отдельных пациентов с малосимптомным процессом (критерии оценки по шкале ECOG (ECOG) 0–1) при невозможности назначения в терапии 1-й линии иринотекана или оксалиплатина назначать в качестве 1-й линии монотерапию аналогами пириимидина. При прогрессировании заболевания рассмотреть возможность добавления к режиму оксалиплатина, а в 3-й линии – иринотекана в редуцированных дозах.

Пациентам с удовлетворительным соматическим статусом рекомендуются и другие возможные варианты 1-й линии химиотерапии – применение двойных комбинаций препаратов FOLFOX, XELOX или XELIRI, FOLFIRI, FOLFOXIRI на протяжении не менее 3–4 мес. с последующей возможной поддерживающей терапией аналогами пириимидина.

С клинически значимыми симптомами заболевания (ECOG 1–2) и обширной диссеминацией рекомендуется использование в 1-й линии двойных комбинаций препаратов (FOLFOX, XELOX или XELIRI, FOLFIRI) на протяжении не менее 3–4 мес. с последующей возможной поддерживающей терапией аналогами пириимидина.

Заключение:

Прогноз жизни при раке зависит от стадий заболевания, анатомической формы роста и гистологического строения опухоли, степени ее дифференцировки и от наличия или отсутствия метастазов в регионарных лимфатических узлах.

По сборным данным отечественных и зарубежных авторов общая 5-летняя выживаемость после радикального хирургического лечения рака ободочной кишки колеблется от 31,8 до 73,6%, при ранних (I-II) стадиях составляет 87-93%. Самым важным прогностическим фактором являются метастазы в регионарных лимфатических узлах: при отсутствии в них метастазов 5-летняя выживаемость составляла 80,2%, в то время как при наличии лимфометастазов этот же срок прожили только 41,6% больных.

Список литературы:

- Клинические рекомендации «Злокачественные новообразования ободочной кишки и ректосигмоидного отдела» 2020 г.
- Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ.