



Актуальные вопросы лечения колоректального рака

Павлов Ростислав Владимирович

Заместитель директора по медицинской части (онкология)
КВМТ им. Н.И. Пирогова СПбГУ

Санкт-Петербург
2022 год

О
Б
О
М
Н
Е



ЗАВЕДУЮЩИЙ ОПЕРАЦИОННЫМ БЛОКОМ (2019-2020) КВМТ им.Н.И.ПИРОГОВА

- оптимизировали закупки
- открыли 2 операционные
- провели 5 мастер классов м/с + ЦСО
- зарплата + 26000 тыс операций в год

ЗАВ. ОТДЕЛЕНИЕ РЖД: ЗА 3 МЕСЯЦА Г. МОСКВА

- выполнили 30 операций
- 350 консультаций
- 9 регионов пациентов

- ВШО
- СКОЛКОВО Управление в здравоохранении 2019-2020
- Harvard – Surgical leadership program 2021-2022
- Forbes 30/30
- Gastric.pro, Communication- school
- Хирургическая активность 200+ операций в год (хотя это не важно)
- 12 регионов – регулярные консультации специалистов

НАЧМЕД КЛИНИКИ ПО ОНКОЛОГИИ С НОЯБРЯ 2020 ГГ

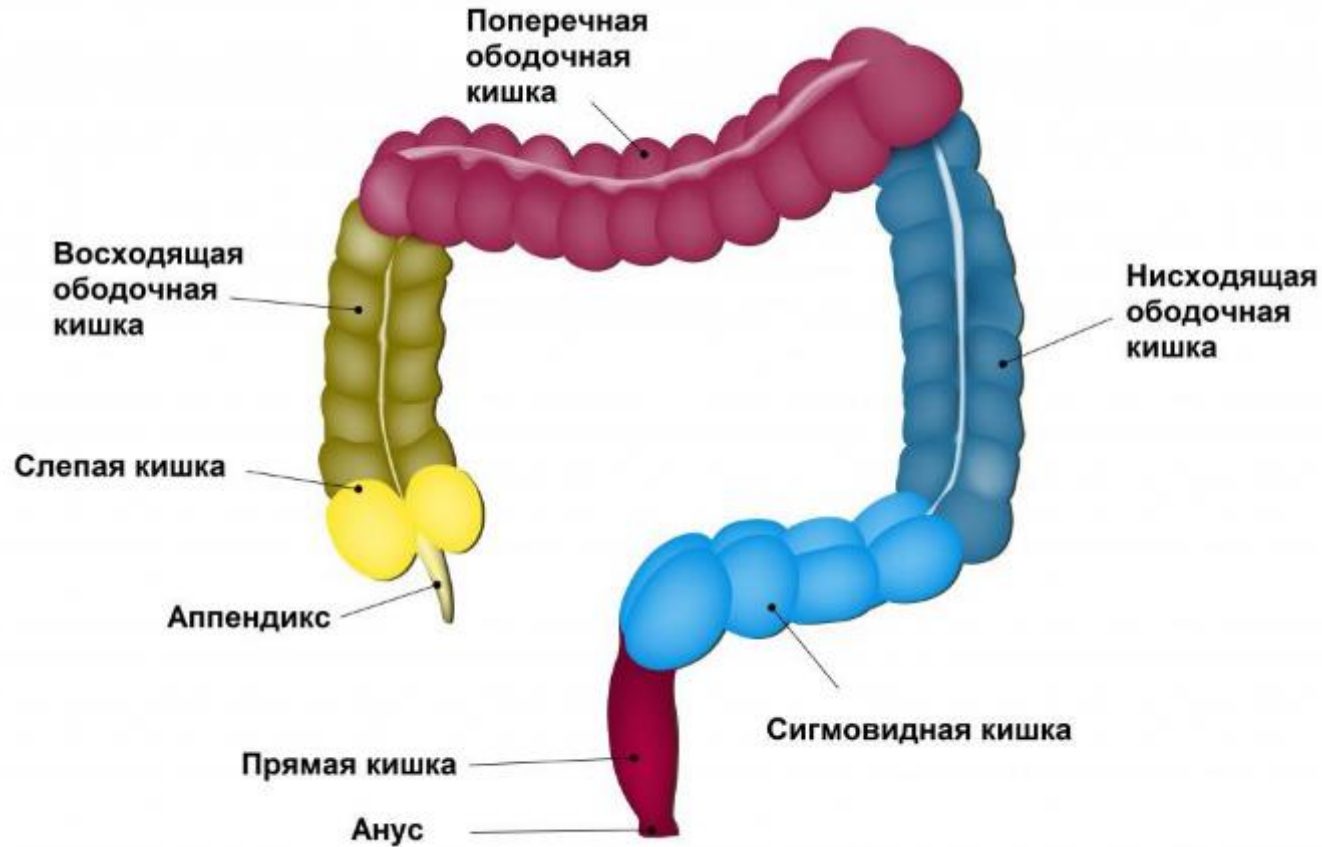
Колоректальный рак

злокачественная опухоль из элементов эпителия
толстой кишки

**Colon
Cancer**
+
**Rectal
Cancer**



Анатомия толстой кишки

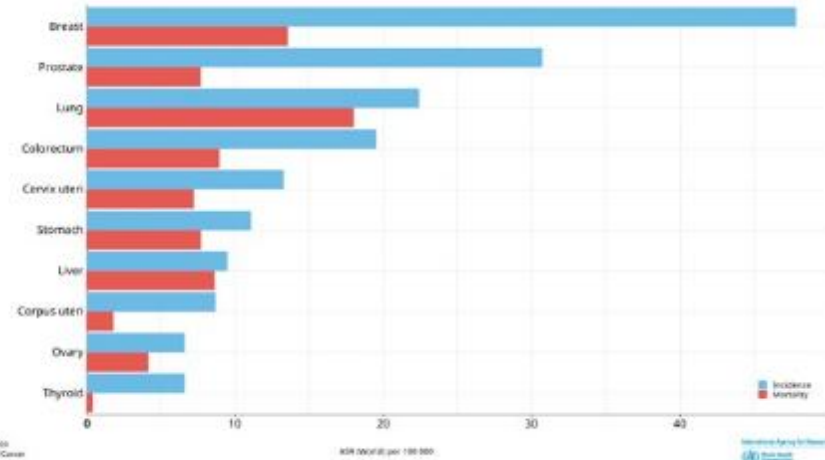


Анатомически толстая кишка включает в себя следующие отделы:

- Слепую кишку с червеобразным отростком
- Восходящую ободочную кишку
- Печеночный изгиб
- Поперечную ободочную кишку
- Селезеночный изгиб
- Нисходящую ободочную кишку
- Сигмовидную кишку, прямую кишку
- Конечный отдел прямой кишки — анальный канал

Эпидемиология КРР

Estimated age-standardized incidence and mortality rates (World) in 2020, worldwide, both sexes, all ages (excl. NMSC)



- ✓ В мире — 3-е место по числу случаев впервые выявленного рака
- ✓ В России — 1-ое место по абсолютному числу случаев впервые выявленного рака

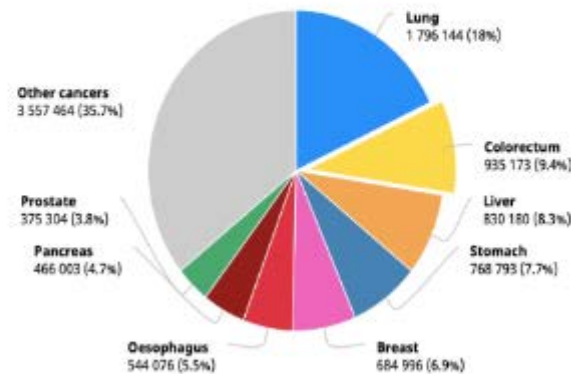
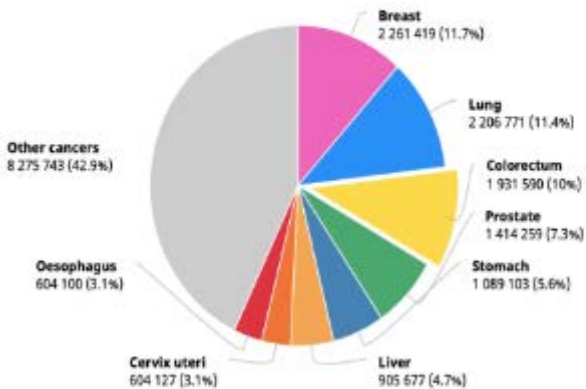
Colorectal cancer

Source: Globocan 2020



Number of new cases in 2020, both sexes, all ages

Number of deaths in 2020, both sexes, all ages



Total: 19 292 789 cases

Total: 9 958 133 deaths

Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, Colorectum, both sexes, all ages

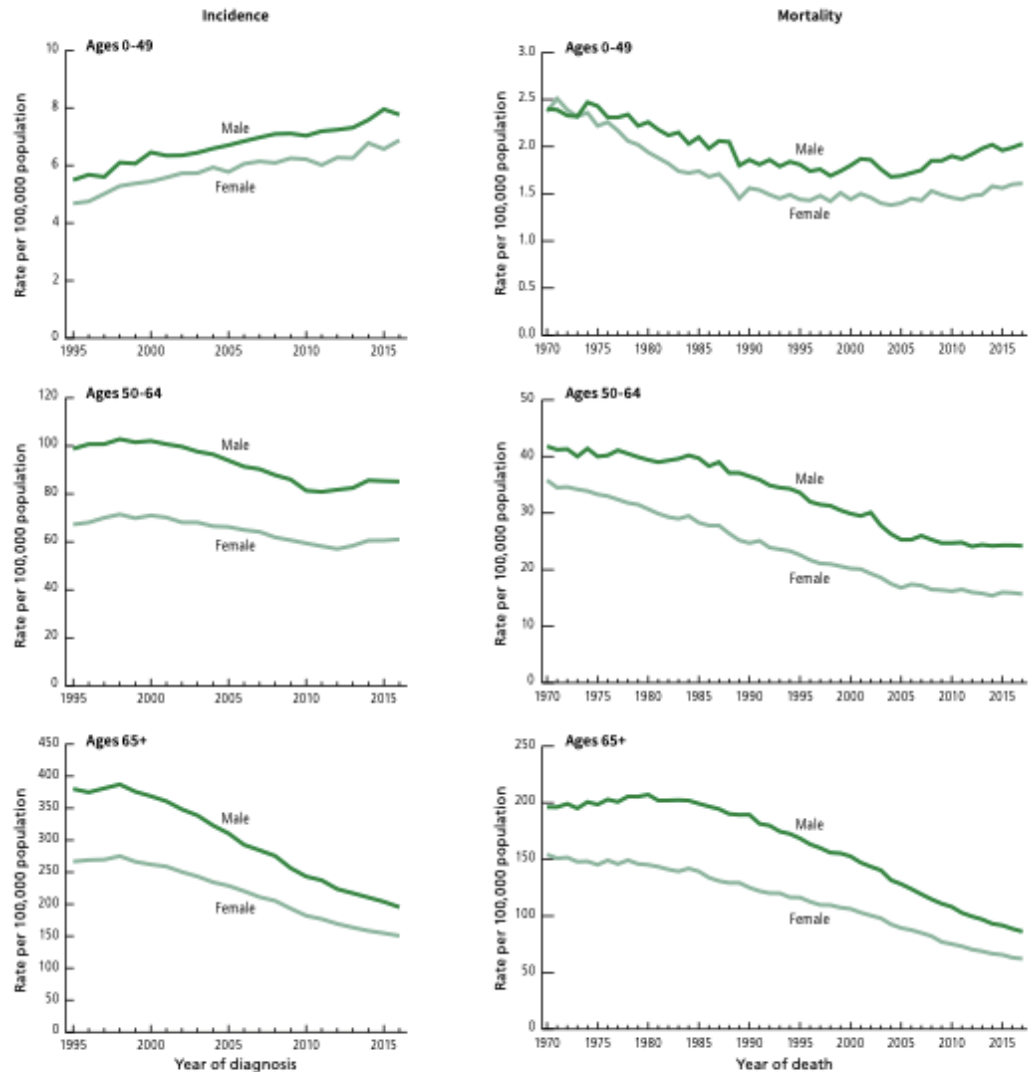


All rights reserved. The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization / International Agency for Research on Cancer concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or its boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate boundaries for which there may not yet be full agreement.

Data source: GLOBOCAN 2020
Graph producer: IARC
© 2015-2020, IARC
World Health Organization

Эпидемиология

Figure 7. Trends in Colorectal Cancer Incidence (1995-2016) and Mortality (1970-2017) Rates by Age and Sex, US



Rates are age adjusted to the 2000 US standard population. Incidence rates are adjusted for reporting delays and exclude appendix.
Source: Incidence – NAACCR, 2019. Mortality – NCHS, 2019.

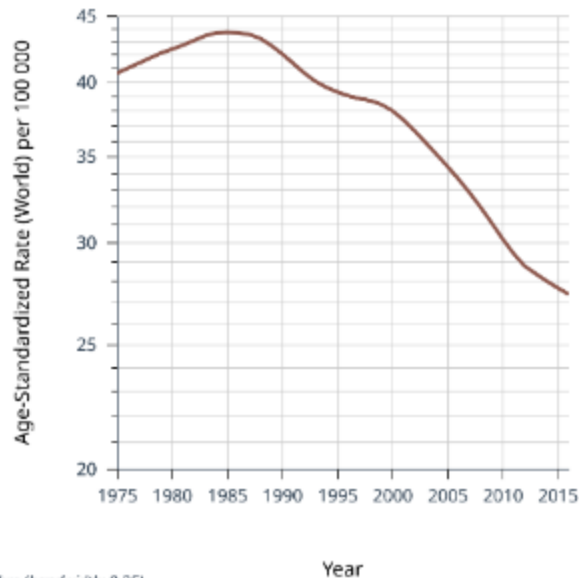
©2020, American Cancer Society, Inc., Surveillance Research

- ✓ Структура впервые выявленного колоректального рака ежегодно меняется:
 - ✓ число впервые выявленных случаев КРР снижается на 1% у пожилых людей
 - ✓ растет на 2% у людей до 50 лет на 1% у людей от 50 до 64 лет
- ✓ Число летальных случаев, связанных с колоректальным раком снижается ежегодно с 1980 г.

Причины снижения смертности от КРР

- ✓ Внедрение программ скрининга
- ✓ Улучшение качества диеты

Age-standardized rate (World) per 100 000, incidence, males
Colorectum
USA*



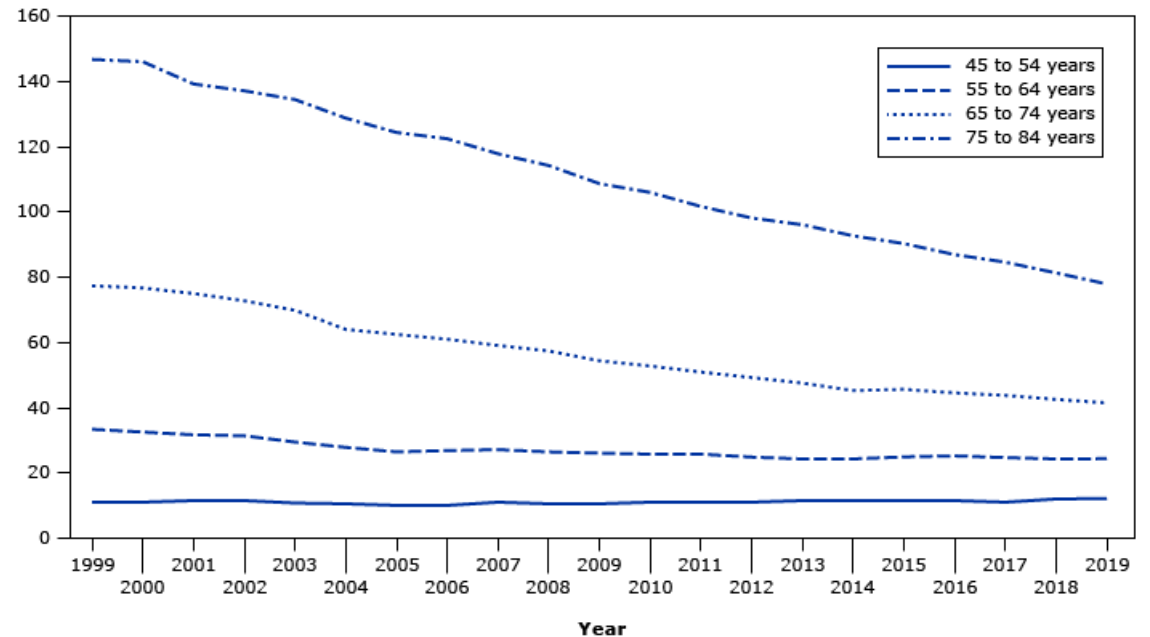
* Subnational data

Rates are shown on a semi-log scale

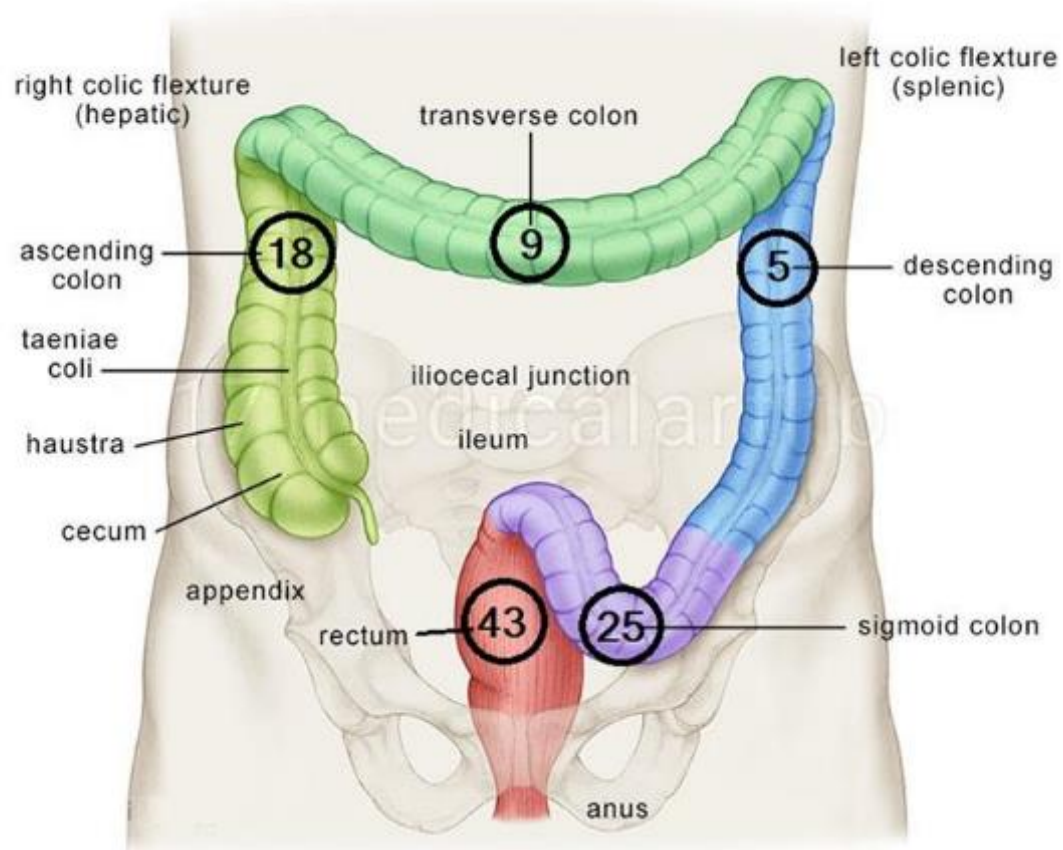
Lines are smoothed by the LOESS regression algorithm (bandwidth: 0.25)

CANCER OVER TIME | IARC - All Rights Reserved 2022 - Data version: 1.0

Deaths per 100,000 population



Эпидемиология



Частота опухолевого поражения различных отделов толстой кишки по М. Cormann в %

ПРАВСТОРОННИЙ
ЛЕВОСТОРОННИЙ

- Рак слепой кишки
- Рак ободочной кишки
 - Восходящей ободочной
 - Печеночного угла
 - Поперечной ободочной
- Селезеночного угла
- Нисходящей ободочной
- Сигмовидной
- Рак прямой кишки

В последние десятилетия наблюдается тенденция к увеличению доли правостороннего колоректального рака

Причины роста числа рака правой половины ободочной кишки

- ✓ Удаление полипов в левой части кишки во время диагностической колоноскопии
- ✓ Внедрение скрининга
- ✓ Проведение колоноскопии в м
- ✓ Биология опухоли: зубчатые аденомы (трудные для эндоскопической визуализации) обычно несут мутации *BRAF V600E* и порождают микроспутниковые нестабильные CRC, более распространенные в правой половине толстой кишки)

Факторы риска колоректального рака



Модифицируемые факторы:

• Диета

- С низким содержанием пищевых волокон и кальция
- С высоким содержанием красного обработанного мяса

Образ жизни:

- Курение
- Употребление алкоголя
- Ограниченная физическая активность
- **Сопутствующие заболевания**
- Сахарный диабет 2 типа
- Ожирение

Снижает риск

Физическая активность любого типа:

- бытовая
- профессиональная
- оздоровительная



Диета, богатая:

- цельнозерновыми злаками
- клетчаткой
- продуктами с повышенным содержанием кальция
- полиненасыщенными жирными кислотами
- витаминами



Повышает риск

Повышенная масса тела



Алкоголь (около 30 мл/день)



Переработанное мясо (консервированное, маринованное, вяленое) Красное мясо



Рекомендации по питанию для профилактики колоректального рака



Снизить употребление красного и обработанного мяса (окорок, ветчина, рулеты, сосиски, колбасы)



Не готовить пищу на огне, избегать глубокой обжарки. Употреблять блюда, приготовленные на пару, допускается легкая обжарка и запекание



Увеличить употребление продуктов, богатых клетчаткой (например, пшеничные или овсяные отруби)



Увеличить употребление фруктов и овощей. Использовать в качестве специй травы (свежие или сушеные), лук или чеснок



Увеличить употребление продуктов, содержащих кальций (кисломолочные продукты и др.)



Не употреблять сладкие газированные напитки и алкоголь. Пить больше воды (например, с мятой или лимоном)

Факторы риска колоректального рака

Немодифицируемые факторы:

Возраст:

- Чаще после 50 лет
- Средний возраст: у мужчин 68 лет
у женщин 72 года

Наследственные заболевания (5-15%):

- Синдром Линча
- Семейный аденоматозный полипоз
- Синдром Турко, Пейтса-Егерса,
MUTYH-ассоц. полипоз

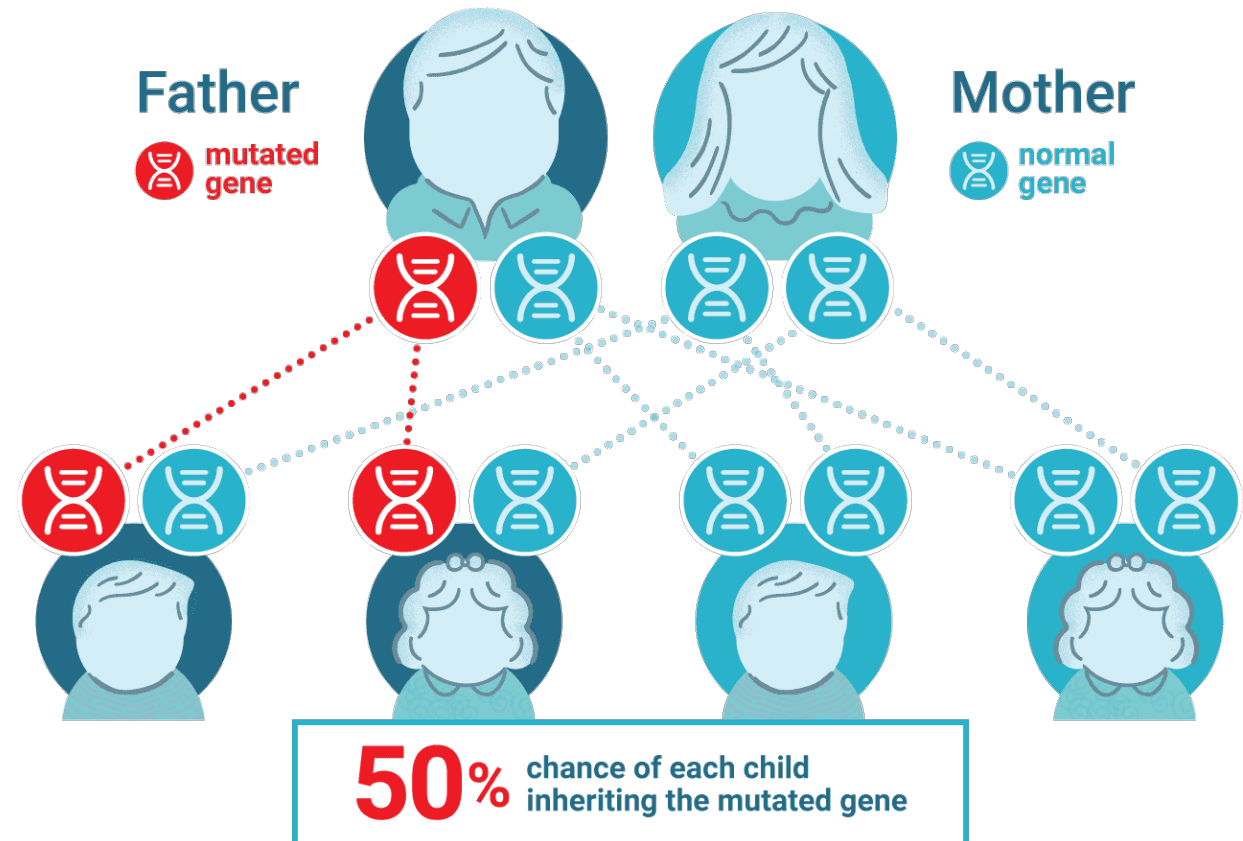
Анамнез:

- Воспалительные заболевания кишечника
 - неспецифическая язвенная болезнь
 - болезнь Крона
- Случаи колоректального рака в анамнезе
- Полипы
- Лучевая терапия на область таза



Наследственные синдромы

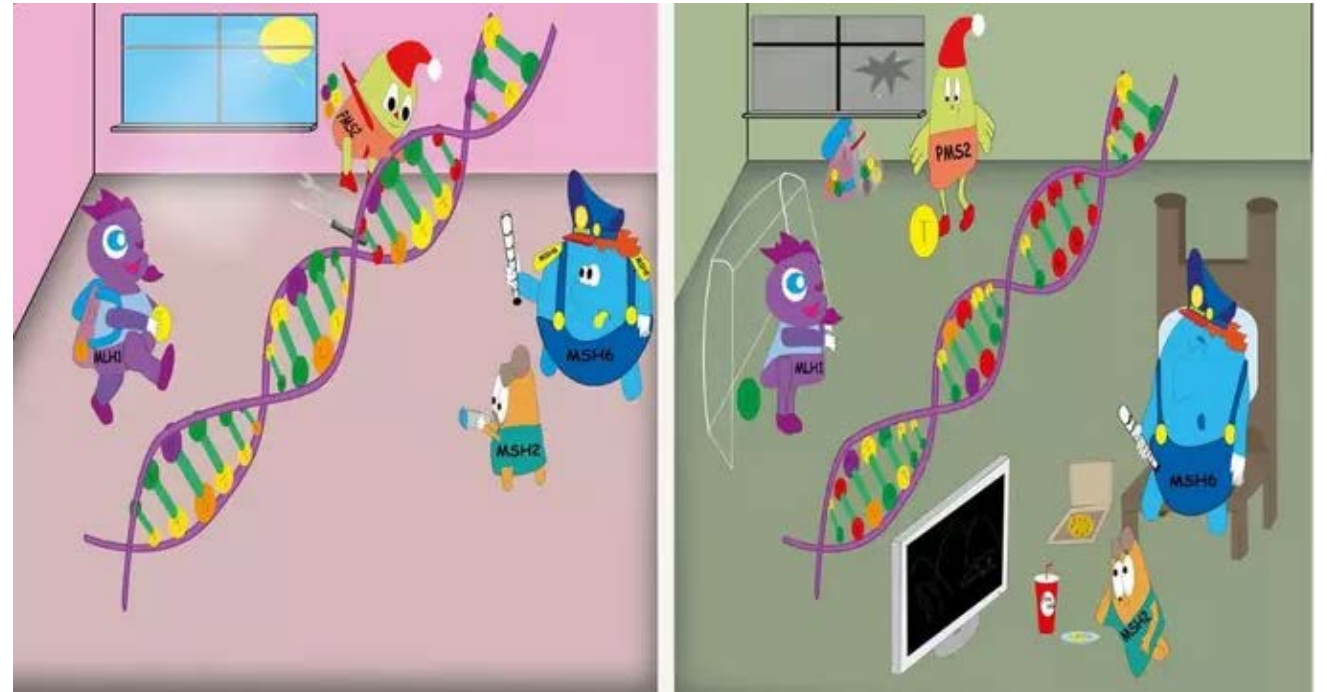
- Синдром Линча
- Семейный аденоматозный полипоз толстой кишки
- MUTYH-ассоциированный полипоз
- Синдром Турко
- Синдром Пейтса-Егерса
- Синдром Ли-Фраумени



Синдром Линча

- заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования

Вызвано герминогенной мутацией в одном из генов системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)



Внутриклеточные процессы, осуществляемые системой MMR при отсутствии мутаций (слева); при синдроме Линча (справа).

До 3% всех случаев колоректального рака (КРР) обусловлено синдромом Линча. Риск развития рака толстой кишки при этом синдроме достигает 75%.

Для поиска пациентов с синдромом Линча были разработаны
Амстердамские критерии II

1. Наличие 3 или более родственников, один из которых имеет первую степень родства по отношению к остальным двум, с гистологически подтвержденными опухолями толстой кишки, эндометрия, тонкой кишки, мочеточника, почечной лоханки
2. Семейный аденоматоз толстой кишки должен быть исключен
3. Рак встретился как минимум в 2 поколениях; развитие рака как минимум у одного родственника в возрасте до 50 лет

Существуют также критерии **Bethesda**, соответствие хотя бы одному из пунктов указывало на необходимость изучения МСН в опухолевом образце.

1. КРР, диагностированный у пациента моложе 50 лет.
2. Наличие у пациента синхронного или метасинхронного КРР либо других опухолей, ассоциированных с синдромом Линча, независимо от возраста.
3. Колоректальная опухоль с повышенным уровнем МСН у пациента моложе 60 лет.
4. КРР у пациента и случаи опухоли, ассоциированной с синдромом Линча, у его родственников первой степени родства в возрасте до 50 лет.
5. КРР у пациента и его родственников из двух и более поколений (независимо от возраста).

Синдром Линча

В Российской Федерации до 25–30 % пациентов с генетически подтвержденным синдромом Линча не соответствуют Амстердамским критериям, поскольку у них отсутствует отягощенный семейный анамнез.

Цуканов А.С., Шелыгин Ю.А., Фролов С.А. и др. Рекомендации по отбору пациентов для молекулярно-генетической диагностики синдрома Линча. Методические рекомендации. М., 2019." Чуров А.В., Рыбникова А.В. Синдром Линча: [Электронный ресурс] // ГЕНОКАРТА Генетическая энциклопедия. 2019. – URL: https://www.genokarta.ru/disease/Sindrom_Lincha.

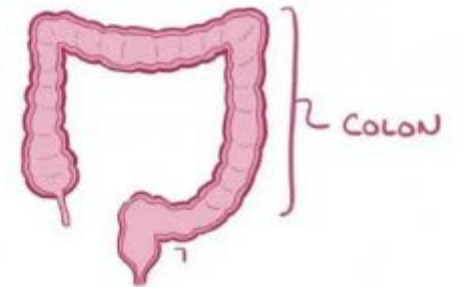
Для постановки диагноза необходимо генетическое секвенирование образца крови на MLH1, MSH2, MSH6, PMS2-мутации

Семейный аденоматозный полипоз

— заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования

Вызванное мутацией в гене APC (в хромосоме 5q21)

Характеризуется обнаружением в толстой и прямой кишках ≥ 100 аденоматозных полипов, а также синдромом Гарднера

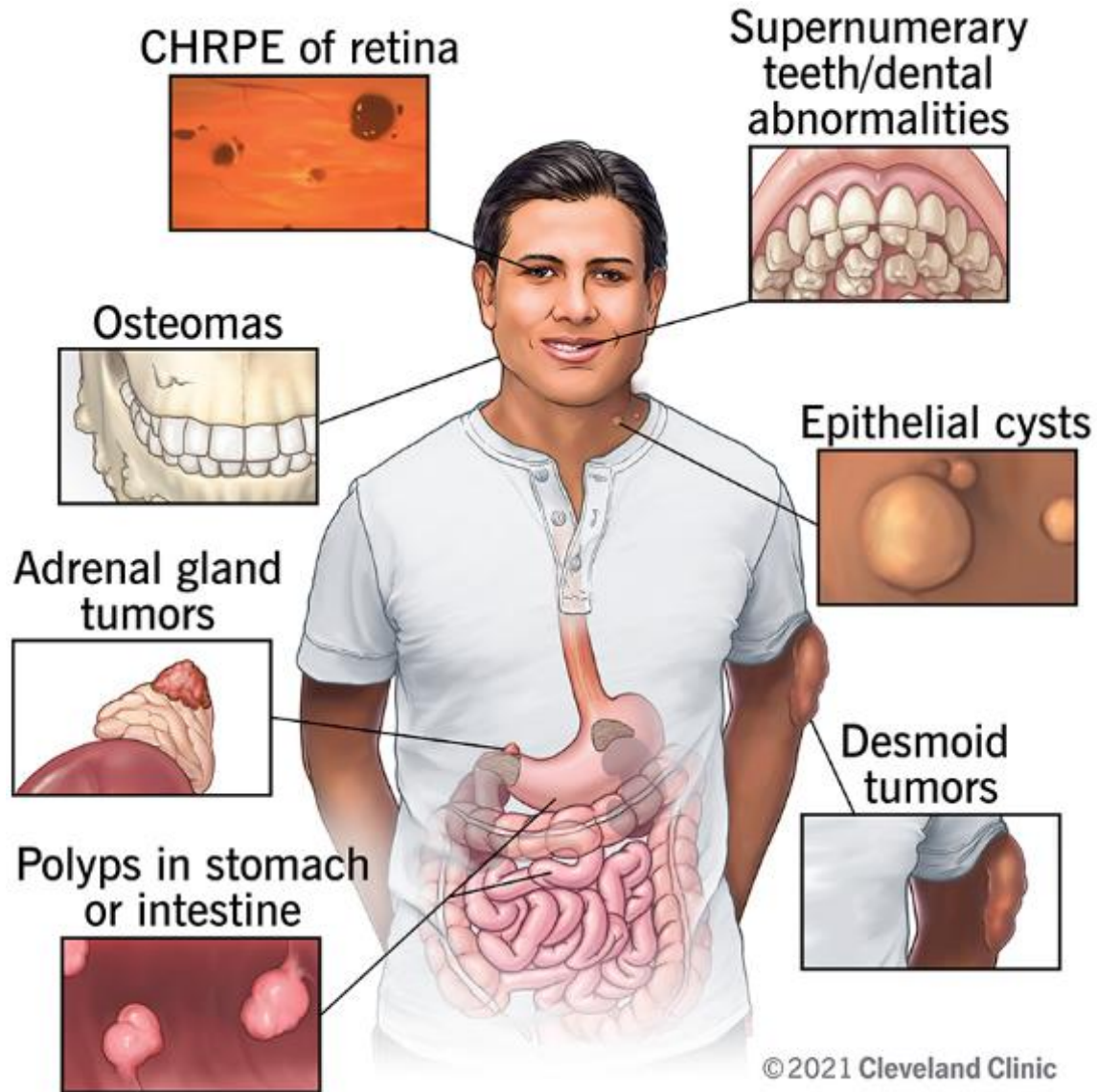


FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS (FAP)

MULTIPLE POLYPS FROM THE GLANDS OF THE LARGE INTESTINES

Полипы появляются у 50% пациентов к 15 годам, и у 95% — к 35 годам.

Синдром Гарднера:



©2021 Cleveland Clinic

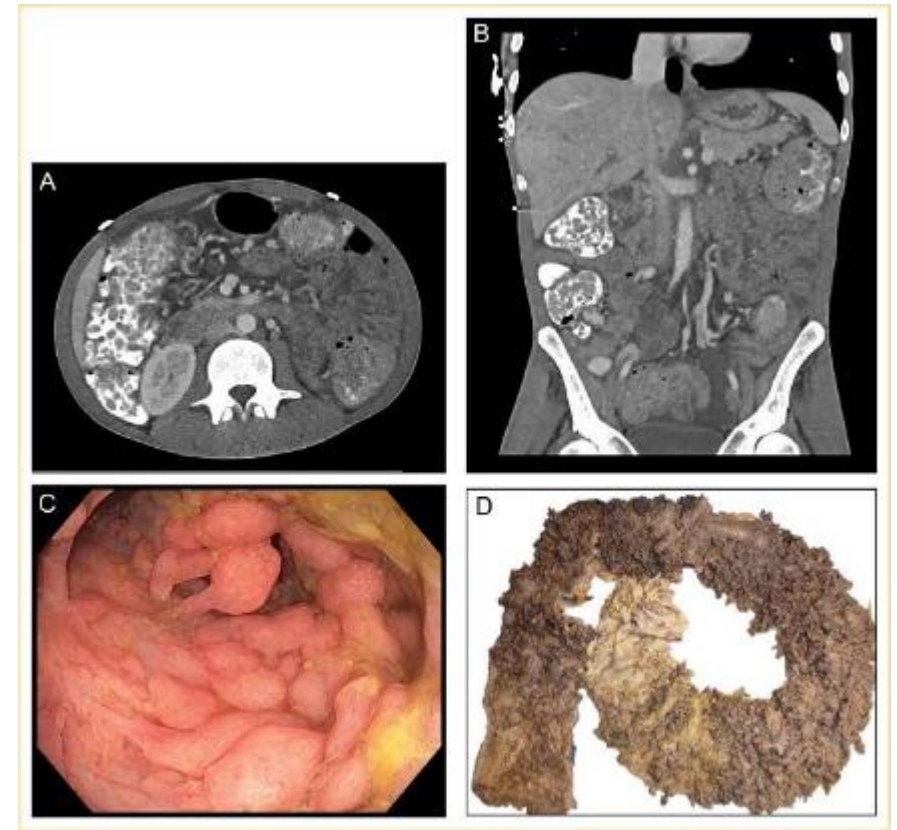
Внекишечные проявления при САП

- доброкачественного характера (десмоидные опухоли, остеомы черепа и челюсти, жировые кисты, а также аденомы в различных отделах желудочно-кишечного тракта)
- злокачественного характера (рак ДПК 5–11%, поджелудочной железы 2%, щитовидной железы 2%, медуллобластомы с частотой < 1% и печени-гепатобластома с частотой 0,7% у детей в возрасте < 5 лет).

Семейный аденоматозный полипоз

Критерии для тестирования пациента на мутацию APC

- При наличии у пациента более 100 полипов кишки
- При наличии у пациента родственника 1-й линии с установленным диагнозом семейного аденоматоза толстой кишки (верифицированного генетически)

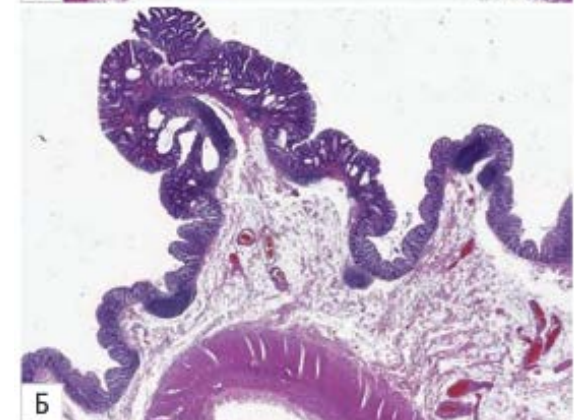
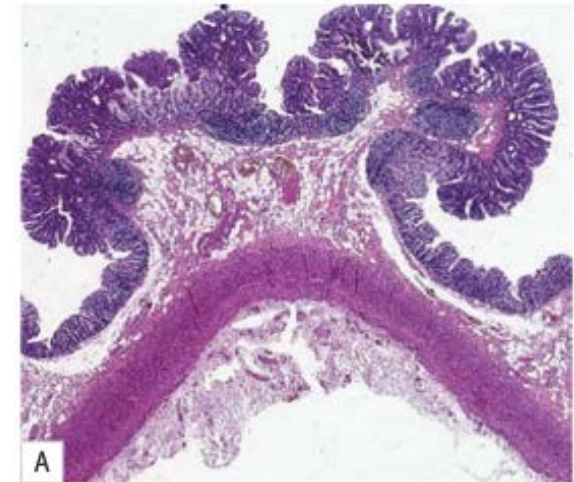


Аттенуированная (ослабленная) форма семейного аденоматозного полипоза

- Мутация APC положительная
- По данным эндоскопического исследования 20-100 полипов

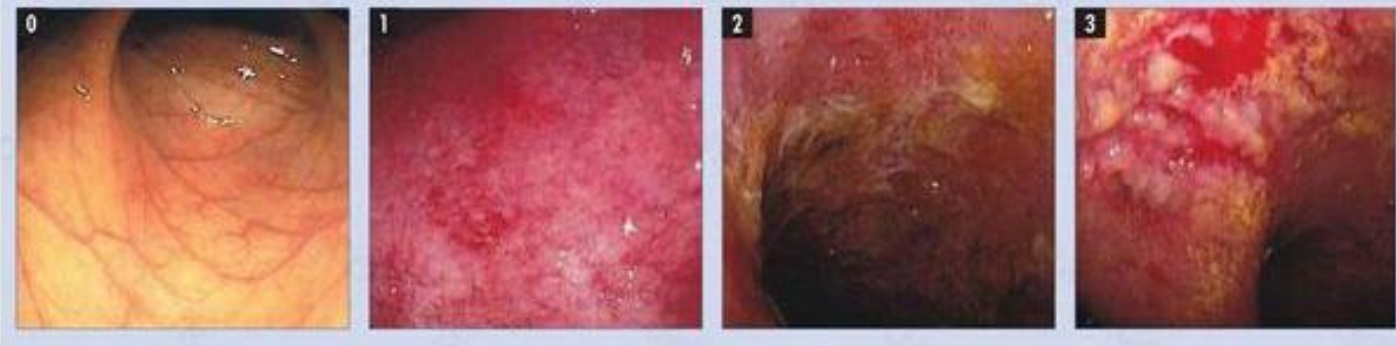
MutYH-ассоциированный полипоз:

- Более 20 полипов при отрицательном результате APC
- В семье прослеживается рецессивное наследование семейного аденоматоза
- Полипы в более позднем возрасте (34-44 лет)



Воспалительные заболевания кишечника

Неспецифический язвенный колит

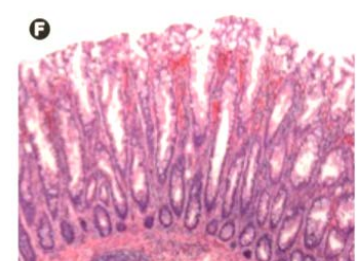
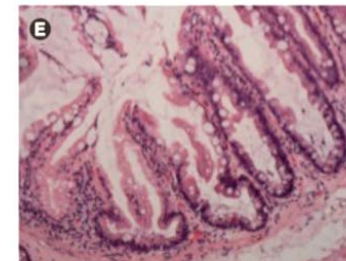
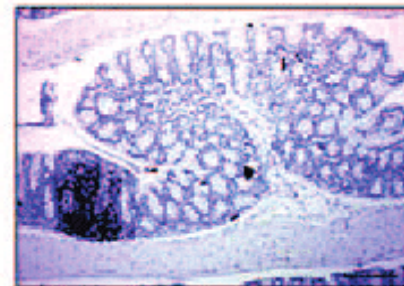
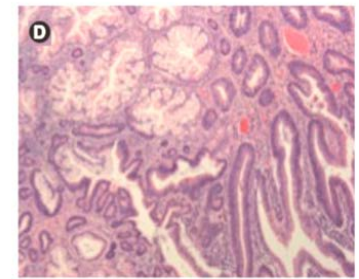
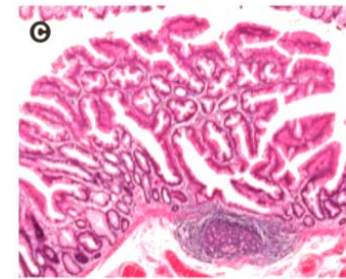
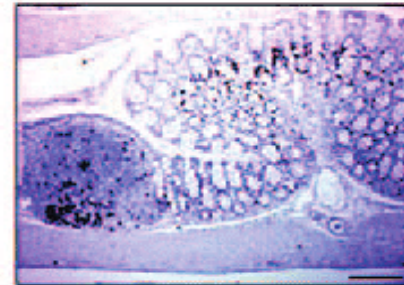
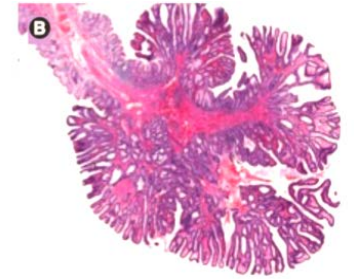
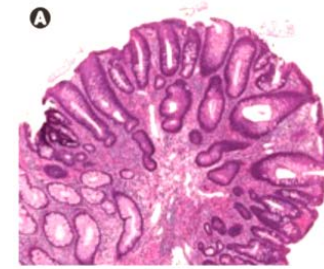
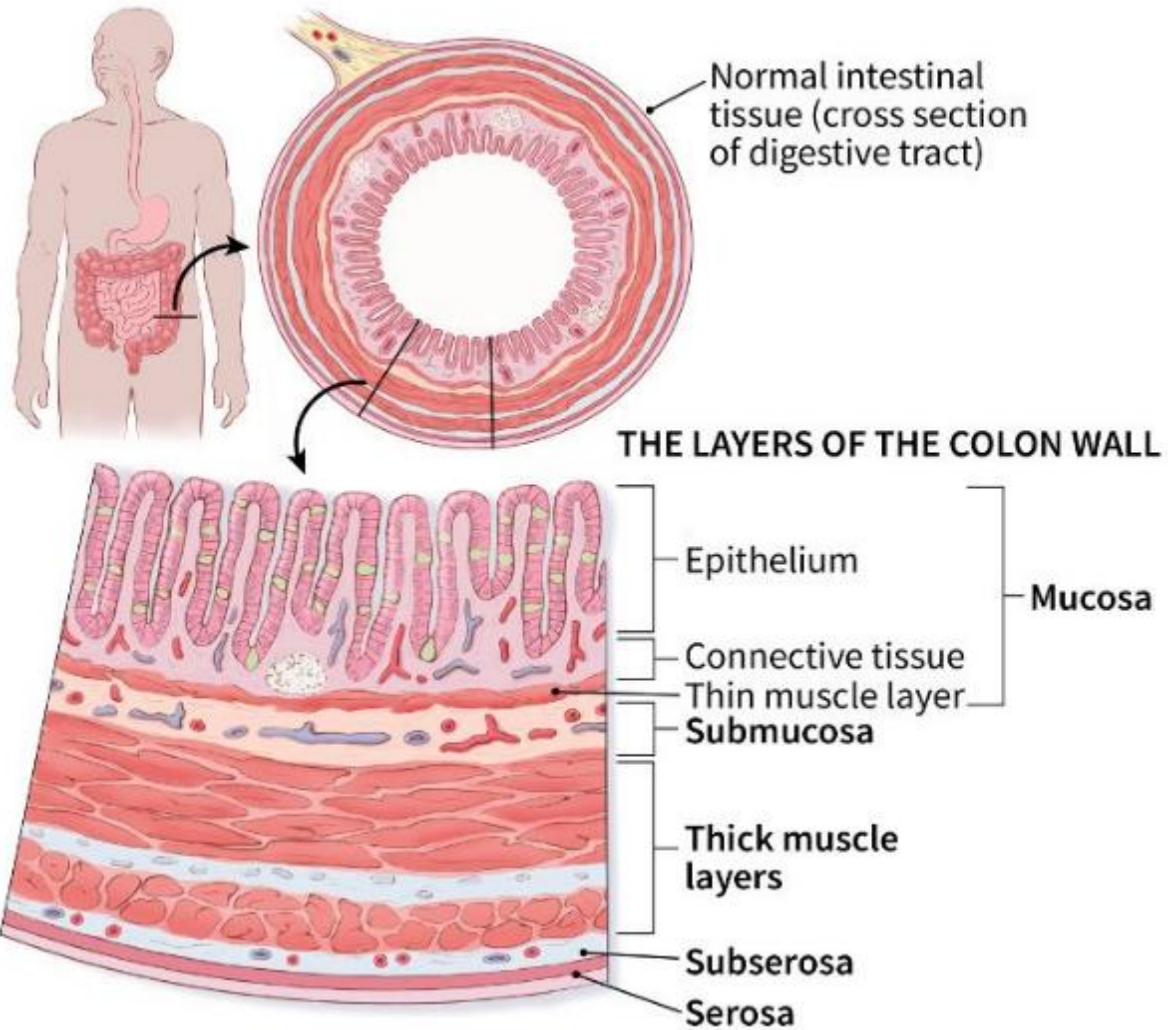


Болезнь Крона



Воспалительные заболевания кишечника (НЯК, ЯК) отличаются морфологически от синдрома раздраженного кишечника, который по последним данным не влияет на риск возникновения КРР

Полипы



Скрининг колоректального рака

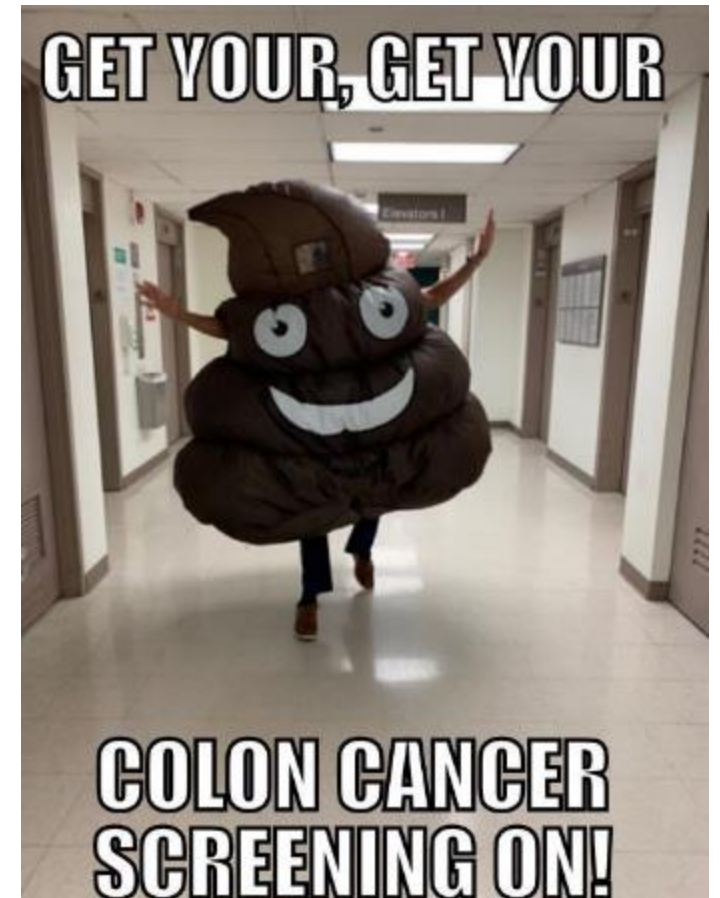
Скрининг проводится у бессимптомных лиц!

Скрининг \neq ранняя диагностика

Группы скрининга

Группа умеренного риска

Группа повышенного риска



Скрининг колоректального рака

Группа умеренного риска

- **У пациента в анамнезе нет:**

- ВЗК (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит);
- Аденомы толстой кишки;
- Ранее диагностированного КРР

- **Пациенты с неотягощенным семейным анамнезом**

или

- **Имеется только один родственник первой или второй линии родства с КРР диагностированным в возрасте ≥ 55 лет**

- **FOBТ/FIT/Fecal DNA-Test не реже 1 раза в 2 года**
- **ФКС каждые 10 лет с 45 до 74 лет**

Скрининг колоректального рака. Кто?

Группа повышенного риска

Пациенты с отягощенным семейным анамнезом:

- КРР в первой линии родства в возрасте ≤ 55 лет
- 2 случая КРР в первой линии родства, диагностированные в любом возрасте;
- 1 случай КРР в первой линии родства + 1 случай КРР во второй линии родства, диагностированные в любом возрасте

У пациента в анамнезе есть:

- ВЗК (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит);
- Аденомы толстой кишки;
- КРР диагностирован у 3-х людей из первой или второй линии родства, из них хотя бы у одного в возрасте ≤ 55 лет

Пациенты с наследственными синдромами:

- Семейный аденоматозный полипоз толстой кишки;
- Синдром Линча;
- Синдром Турко, Пейтса-Егерса, MUTYH-ассоциированный полипоз

- **FOBТ/FIT/Fecal DNA-Test не реже 1 раза в 2 года**
- **ФКС минимум раз в 5 лет с 45 до 74 лет (либо в возрасте на 10 лет меньше возраста, в котором у родственника 1 линии был выявлен КРР)**

- **FOBТ/FIT/Fecal DNA-Test не реже 1 раза в год**
- **ФКС минимум раз в 5 лет с 40 до 74 лет (либо в возрасте на 10 лет меньше возраста, в котором у родственника 1 линии был выявлен КРР)**

Скрининг колоректального рака. Как?

Stool-based:

- **FOB-тест (тест на скрытую кровь)**
fecal occult-blood test
- **FIT (fecal immunochemical testing)-тест**
- **DNA-Stool Test (выявление ДНК в стуле)**

Visual

- Сигмоскопия
- Колоноскопия
- Капсульная колоноскопия
- КТ-колонография

FOB-тест (тест на скрытую кровь)

fecal occult-blood test – гваяковая проба

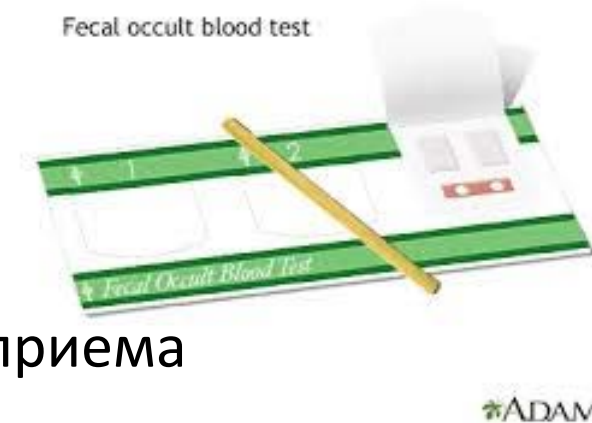
Чувствительность 79% (после стратификации cut-off values при снижении порогового значения до 20 µg/g 89%)

Специфичность 94% (после стратификации cut-off values при снижении порогового значения до 20 µg/g 91%)

- Требуется 2-3 образца стула;
- Требуется исключение красного мяса, НПВС, а также ограничение приема витамина С до 250 мг в сутки (в том числе и алиментарного)

До 40% риск ложнонегативного результата (при стандартных референсных значениях)

Рекомендуется проходить ежегодно и при появлении симптомов



Реакция Грегерсена — бензидиновая проба

**Не то же, что и гваяковая проба
(fecal occult-blood test)**



Чувствительность и специфичность крайне низкая

- **Положительная только при 2-5 мл кровопотери**
- **Требует исключения красного мяса, НПВС, а также ограничения приема витамина С до 250 мг в сутки (в том числе и алиментарного)**

Достоверность 25-40 %



FIT-тест

fecal immunochemical testing

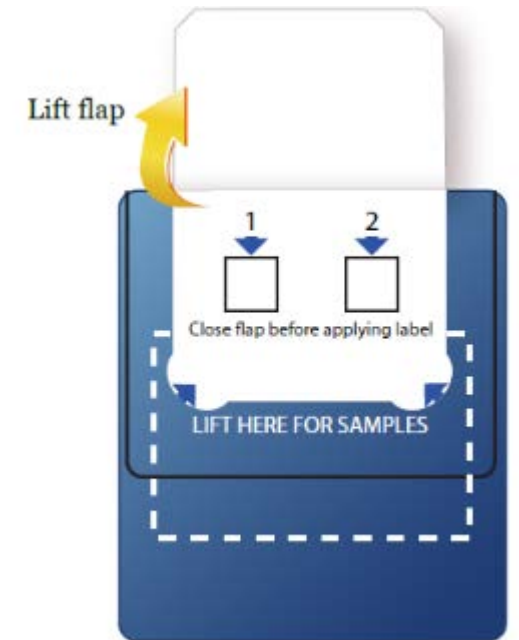
Чувствительность 76-95%

Специфичность 94%;

- Не требует специальной подготовки
(Тест специфичен по отношению к глобулину)

5-24% риск ложнонегативного результата (при стандартных референсных значениях)

Рекомендуется проходить ежегодно и при появлении симптомов



DNA-Stool Test (Выявление ДНК в стуле)

Чувствительность 92%

Специфичность 87%

- Не требует подготовки
- **Очень дорогое исследование**
Около 8% риск ложнонегативного результата
(при стандартных референсных значениях)

Рекомендуется проходить каждые 3 года для группы умеренного риска и при появлении симптомов



Сертифицированный
тест «Cologuard»



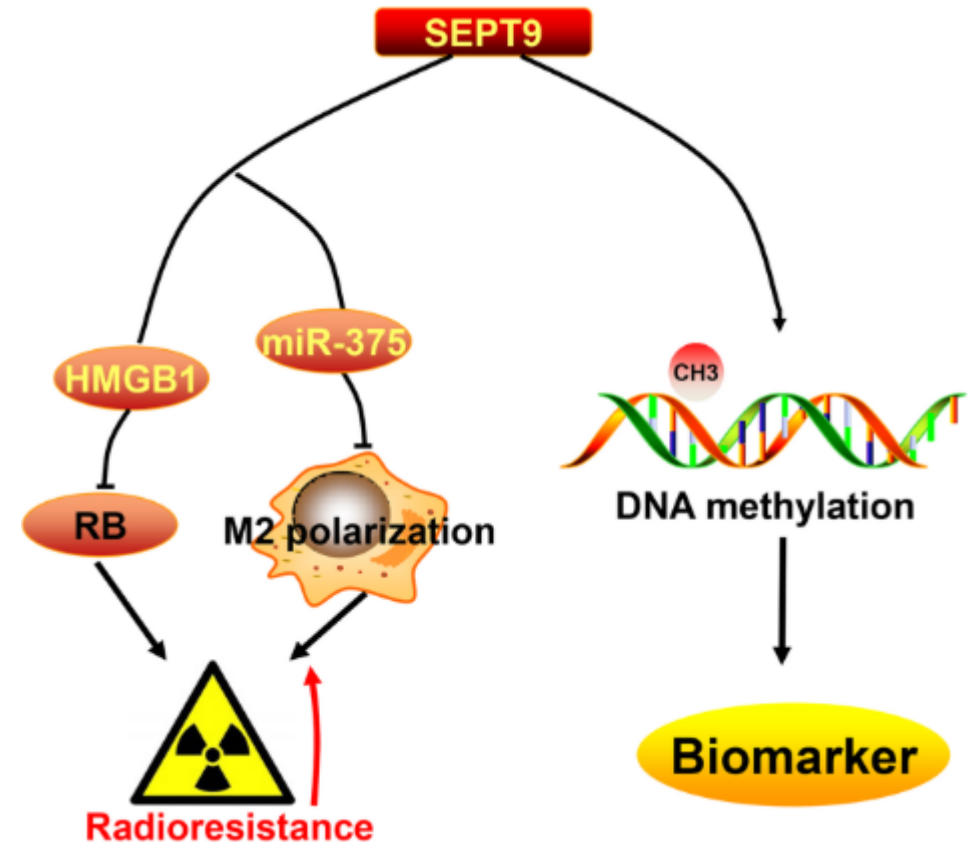
Определение в крови циркулирующей метилированной SEPT9 ДНК

Чувствительность 48%

Специфичность 91%

- Частота выполнения повторных тестов неизвестна
- Может быть рекомендовано, если пациент отказывается от других методов обследования

Не рекомендовано для рутинного скрининга



Сигмоскопия

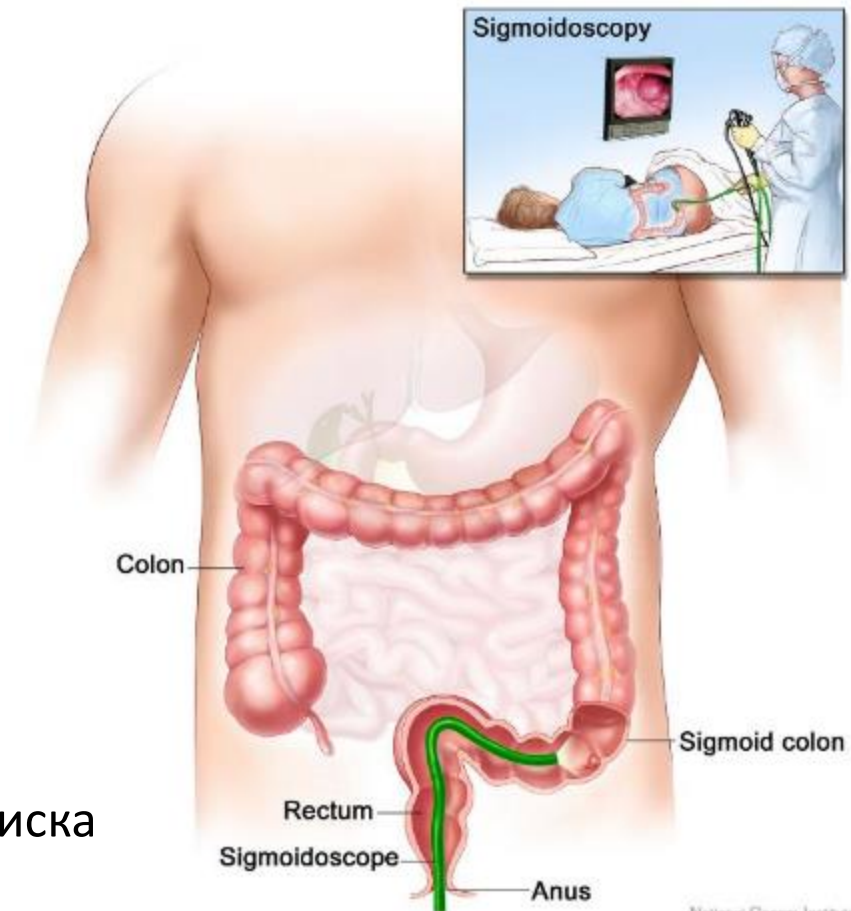
Чувствительность 58-75%

Специфичность 92%

- Требуется подготовка

Исследование сигмовидной кишки
не исключает риск КРР и полипов проксимальнее

Рекомендуется проходить каждые 5-10 лет для группы умеренного риска



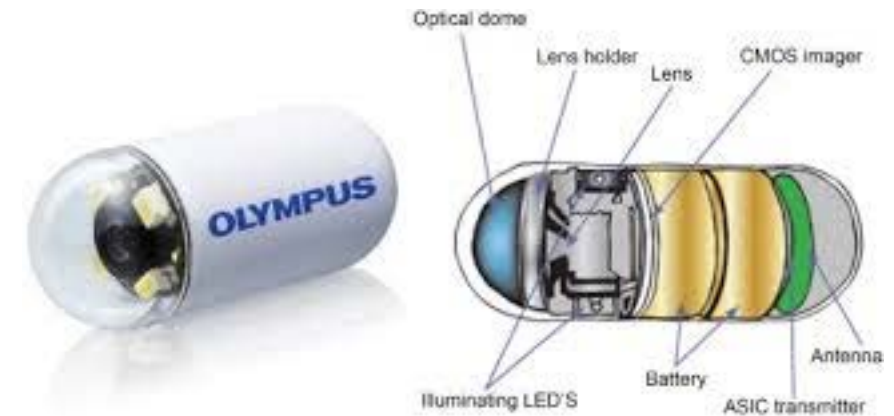
Капсульная колоноскопия

Чувствительность 81%

Специфичность 93% (для полипов более 6 мм)

- Менее инвазивная методика в сравнении с колоноскопией
- Риск осложнений ниже в сравнении с колоноскопией

! Положительный результат требует колоноскопии



КТ-колонография

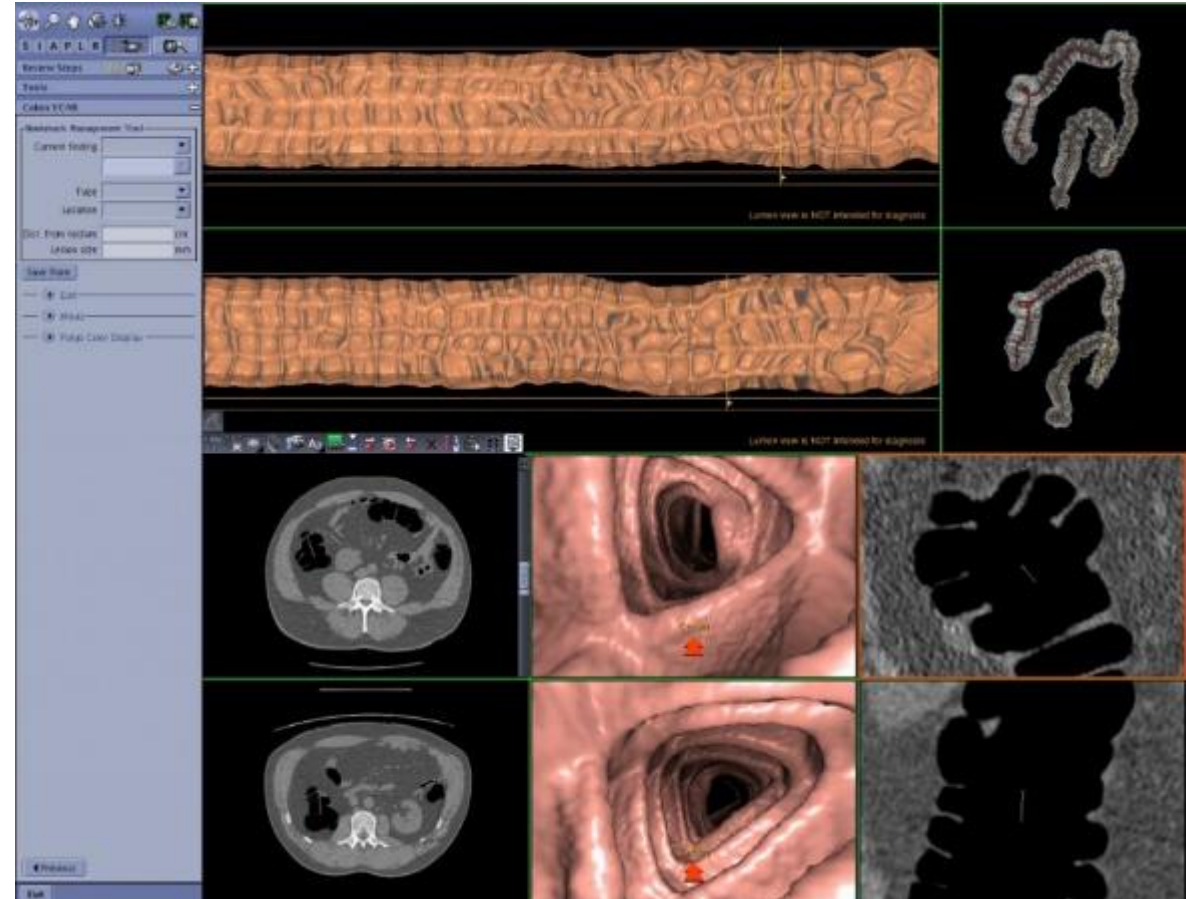
Чувствительность 96%

Специфичность 86-98% (более 10 мм)

Специфичность 80-93% (более 6 мм)

- Спорная методика — неэффективна для «стелющихся» новообразований
- Дорогое исследование

Рекомендуется проходить каждые 5 лет для группы умеренного риска



Колоноскопия

Чувствительность 100%

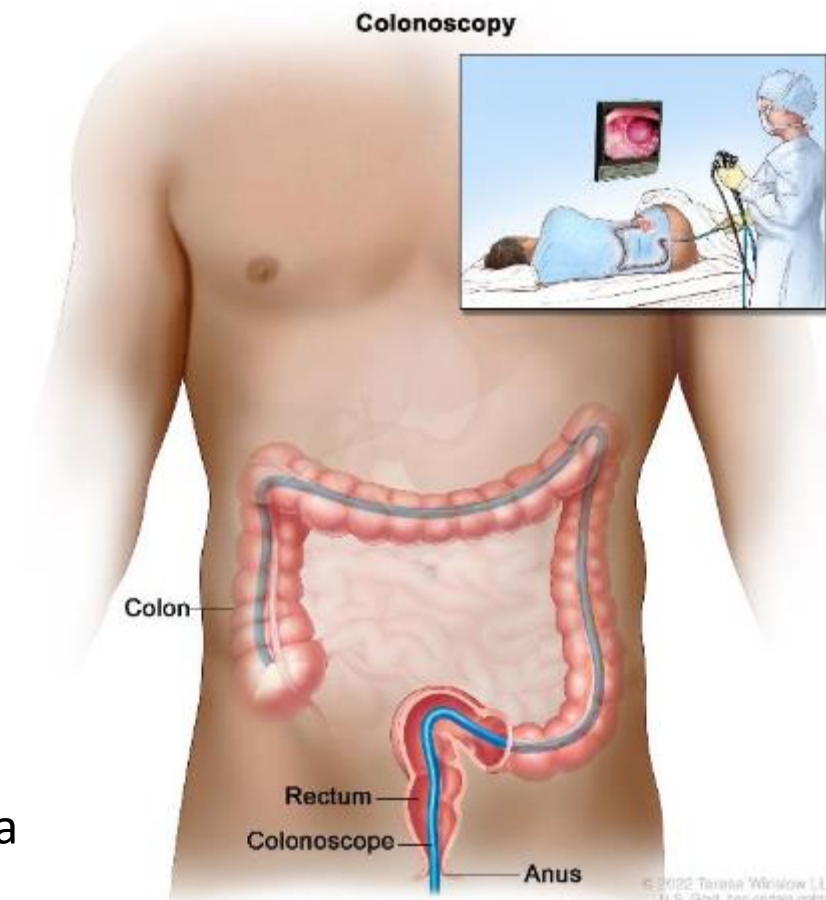
Специфичность 90%

- Необходима тщательная подготовка
- Есть риск осложнений

! От качества подготовки зависит качество исследования

! Качество колоноскопии зависит от экспертности центра

Рекомендуется проходить каждые 10 лет для группы умеренного риска

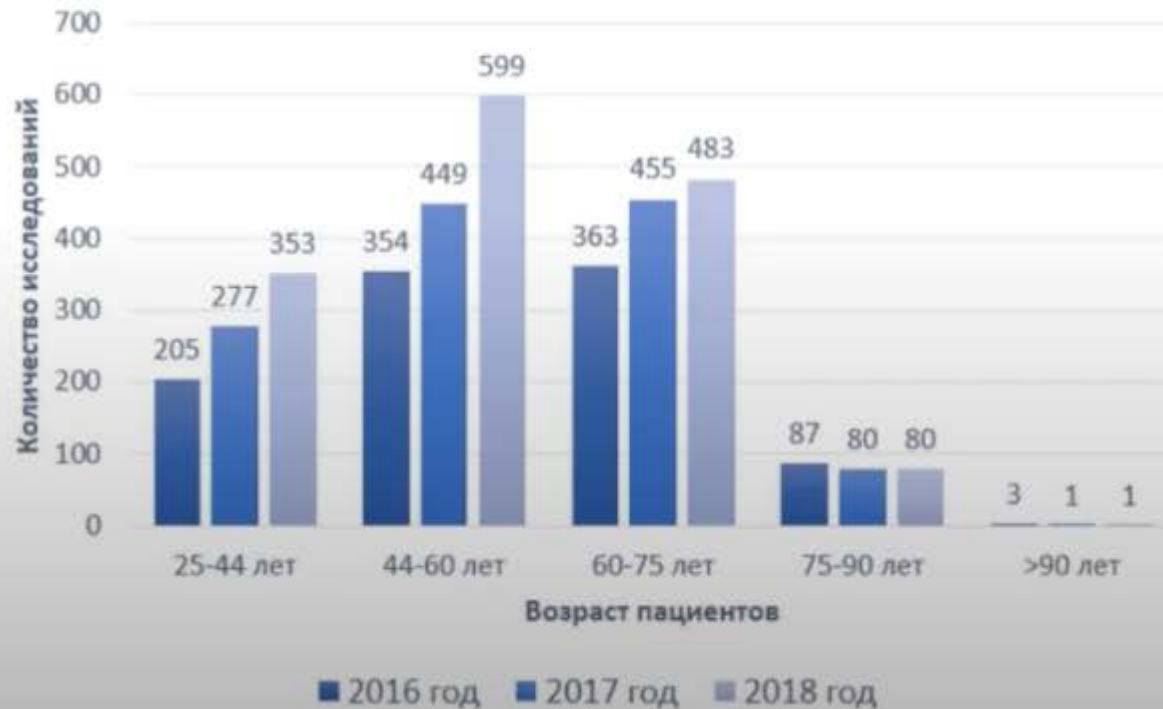


45 IS THE New 50

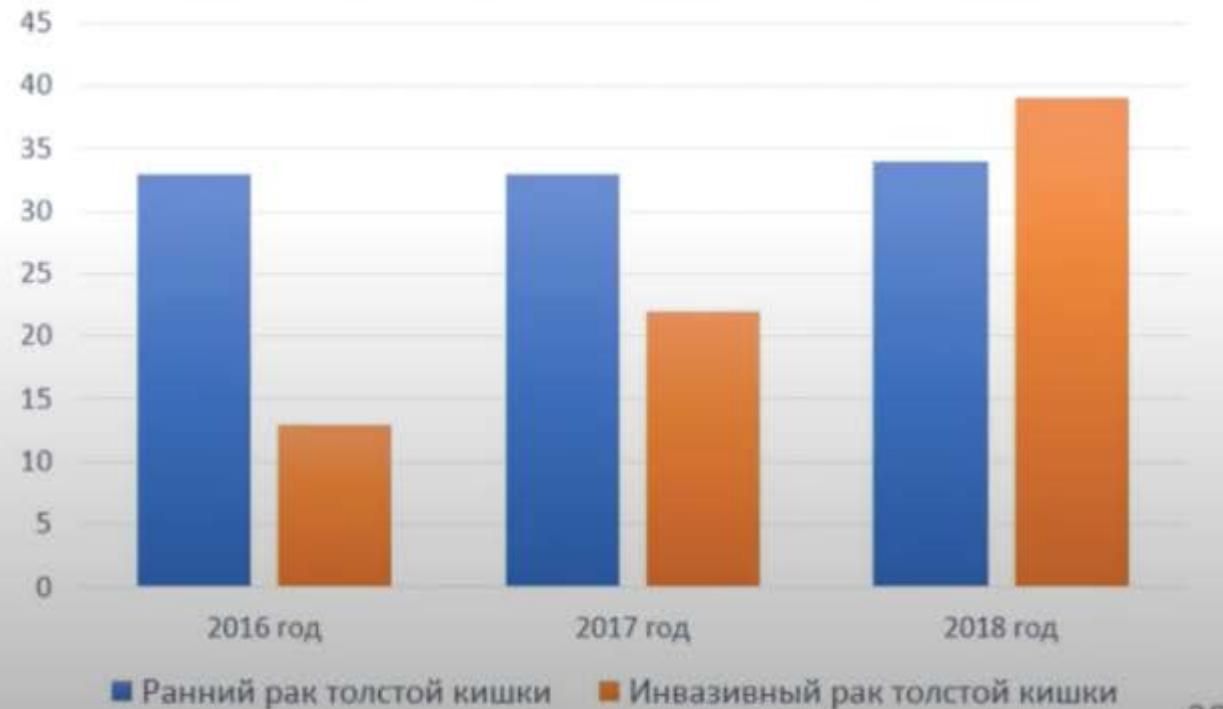
Now “45 is the new 50” to start screening for everyone at average risk for colorectal cancer. Your gastroenterologist can find colon polyps early so they can be safely removed and help to prevent colorectal cancers.

Ценность колоноскопии в диагностике КРР

Распределение пациентов, прошедших колоноскопию, по возрасту



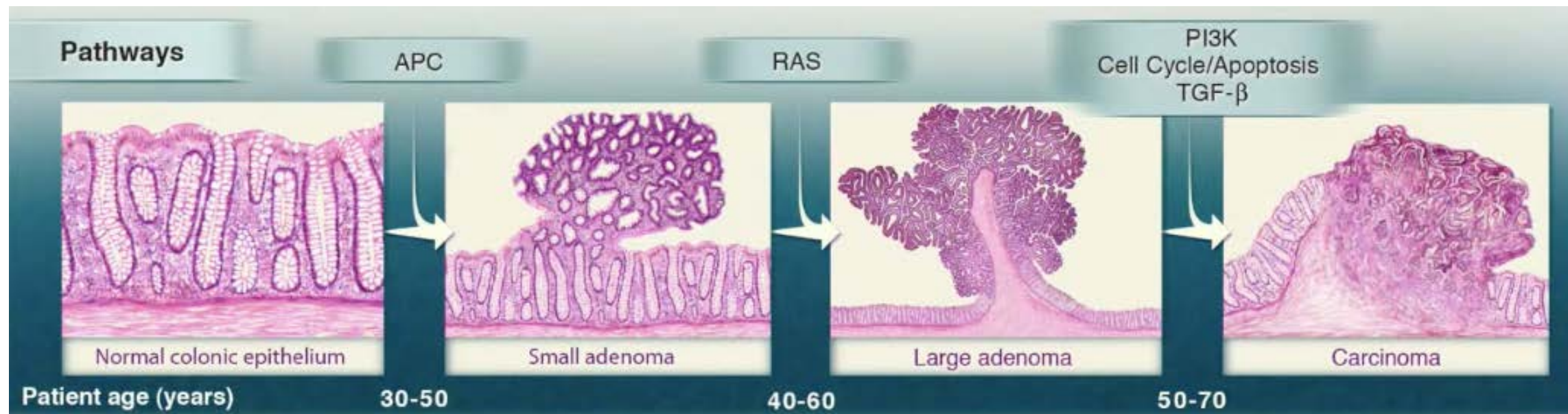
Рак толстой кишки, выявленный при диагностической колоноскопии



Полип толстой кишки

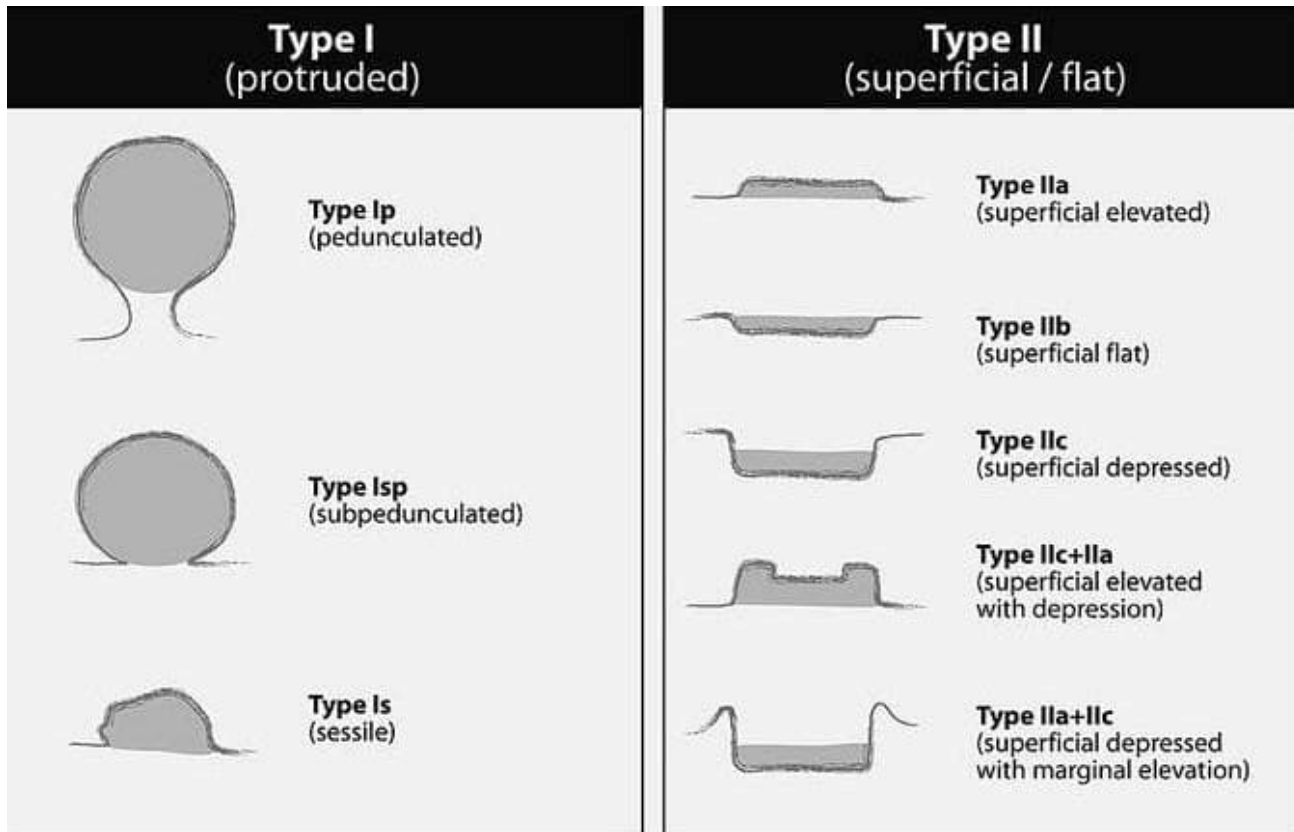
Разрастание внутреннего (эпителиального) слоя
стенки **толстой кишки в просвет кишки**

Часто озлокачествляются

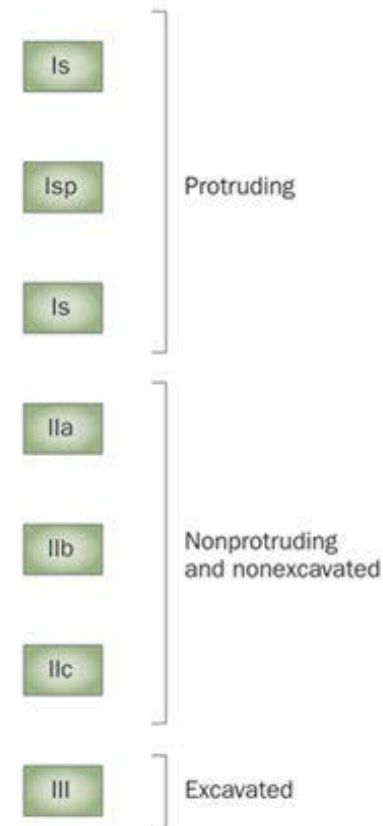


Классификация полипов

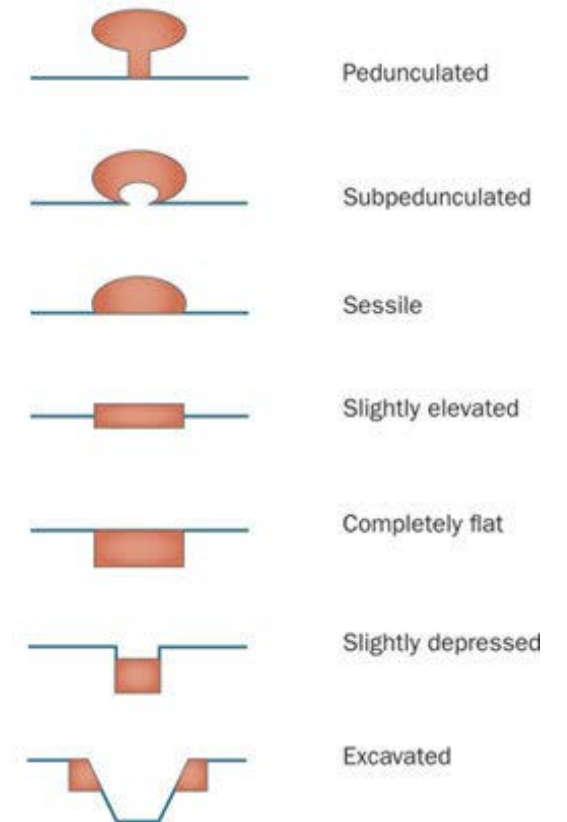
Парижская классификация



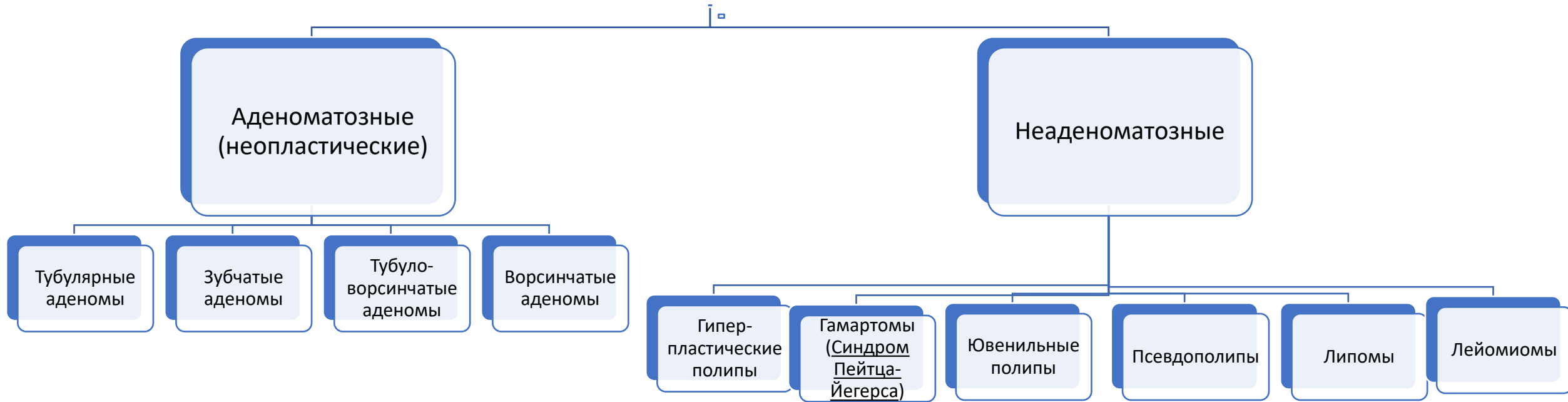
Paris classification


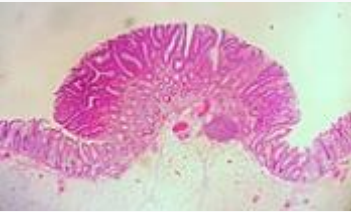




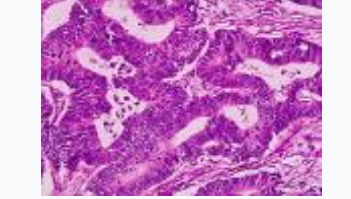


Endoscopic appearance



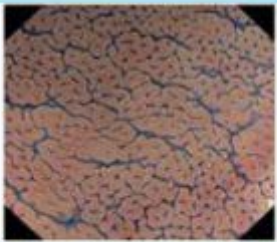
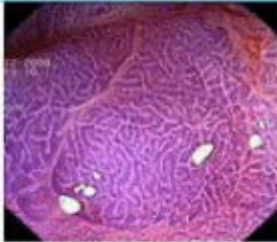

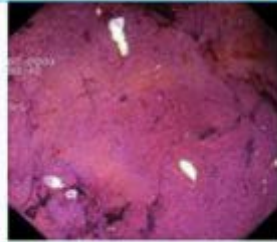
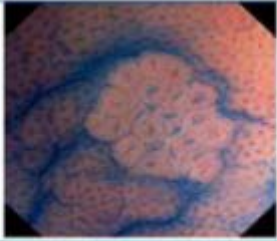

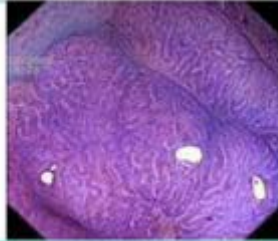

Классификация полипов

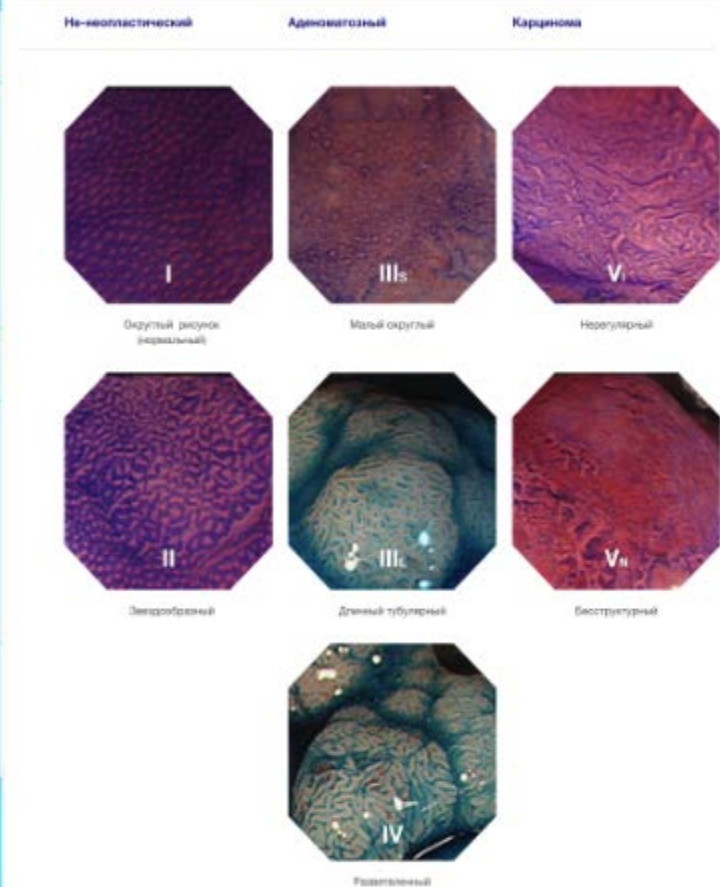


Гистологический тип	Риск озлокачествления	Гистопатология		
Гиперпластический полип	0%	<ul style="list-style-type: none"> • Дисплазии нет. • Тип, богатый муцином: зазубренный («зуб пилы»), содержащий железы. Железы, вытянутые, но прямые, узкие и гиперхроматические у основания. Все крипты доходят до мышечной слизистой оболочки. • Тип ткани, богатый клетками: удлиненный, крипты и практически без зазубрины. Заполнен бокаловидными клетками, простирающимися на поверхность, в виде пучков 		
Тубулярная аденома	2% от 1.5 cm	<p>Дисплазия: от низкой до высокой степени</p>		
Тубуло-виллезная аденома	20 - 25%			
Виллезная аденома	15 - 40%			
				
Зубчатая аденома		<ul style="list-style-type: none"> • Базальное расширение крипт • Базальные крипты представляют зубец • Крипты, идут горизонтально к базальной мембране (горизонтальные крипты) • Ветвление крипт 		
Колоректальная аденокарцинома	100%	<ul style="list-style-type: none"> • При карциноме in situ (Tis): раковые клетки находятся до lamina propria, но не проникают в мышечные волокна слизистого слоя • Может быть классифицирована как «дисплазия высокой степени» • Инвазивная аденокарцинома: распространяется через мышечные слизистые оболочки в подслизистую оболочку и за ее пределы. 		

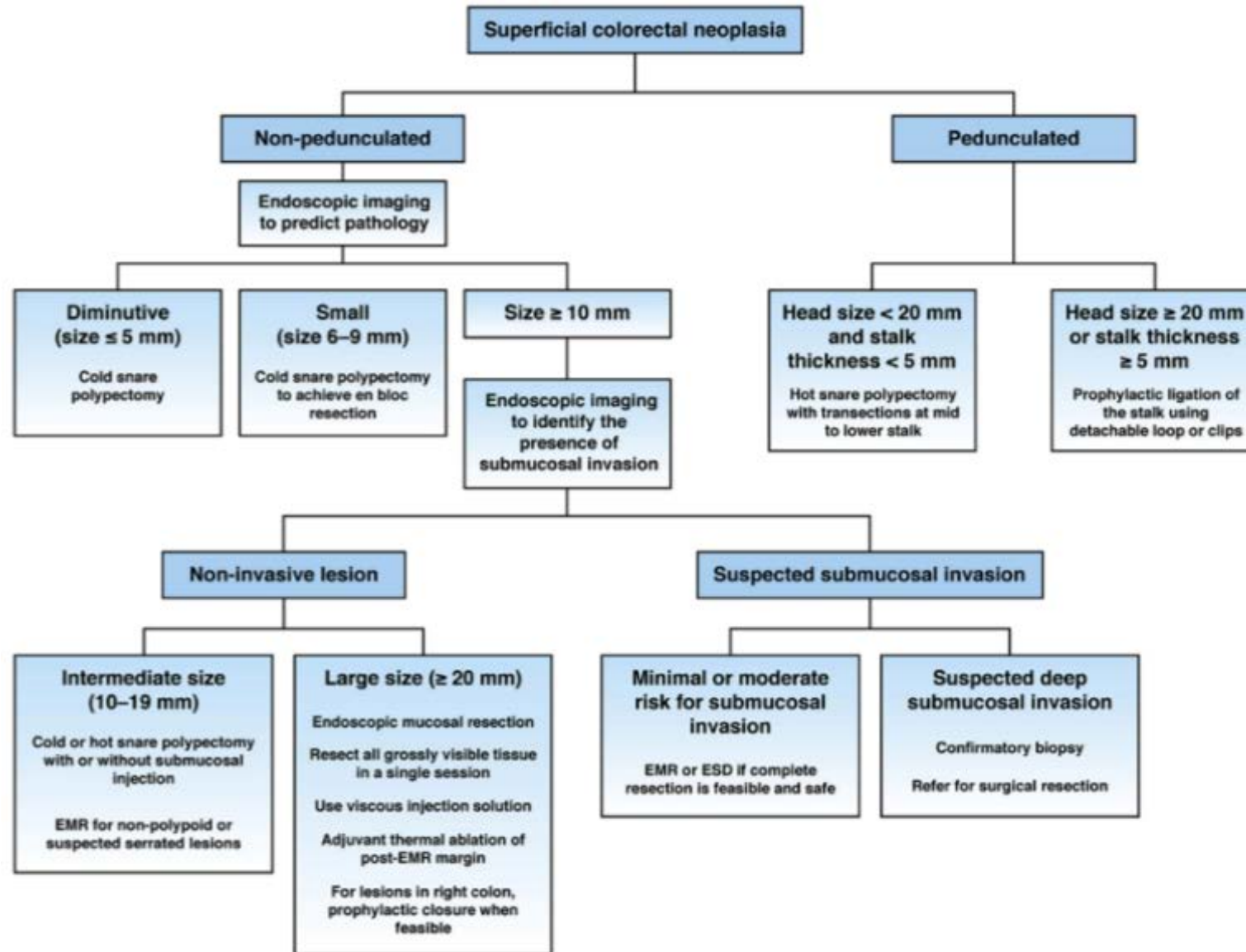
Классификация KUDO

с применением увеличительной хромоэндоскопии для эпителиальных новообразований толстой кишки

Клиническая классификация	Не неопластические структуры	Неинвазивные неоплазии		Инвазивные неоплазии
	I	III L	IV	Vi (+++)
Эндоскопические данные				
	II	III _s	Vi (+)	V _n
				
Морфология	Норма (I) Гиперплазия (II)	Аденома (III L, IV) Внутрислизистый рак (III _s , Vi) Инвазия < 1000 μ (Vi)		Инвазия > 1000 μ
Тактика	Наблюдение	Полипэктомия (III L) E(P)MR, ESD (IV, III _s , Vi)		Хирургия



Лечение полипов — эндоскопическое



Хирургическое лечение



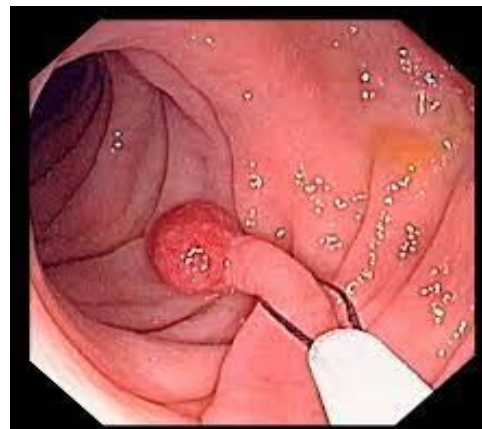
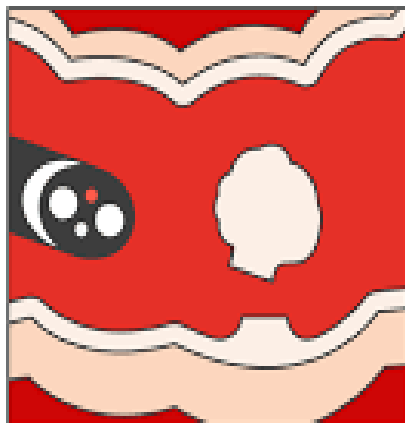
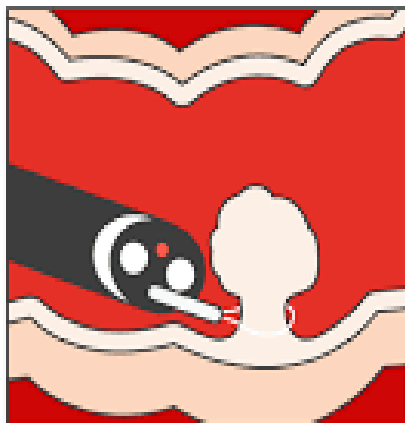
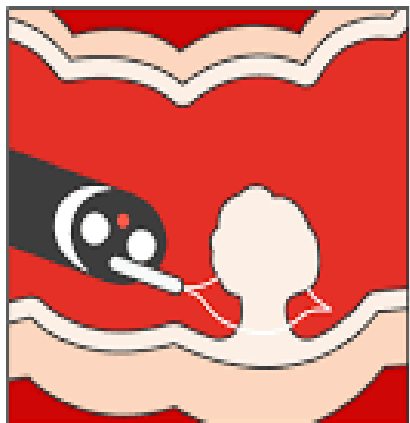
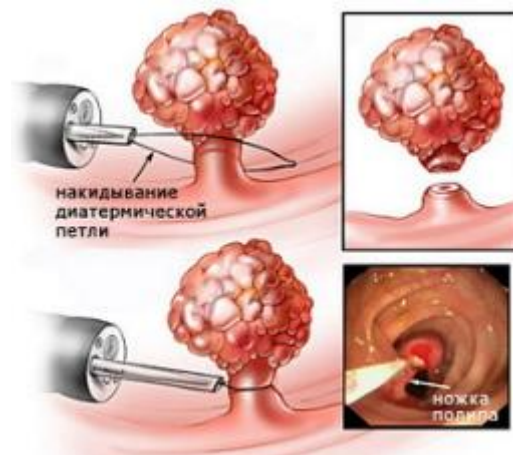
Петля набрасывается на ножку полипа



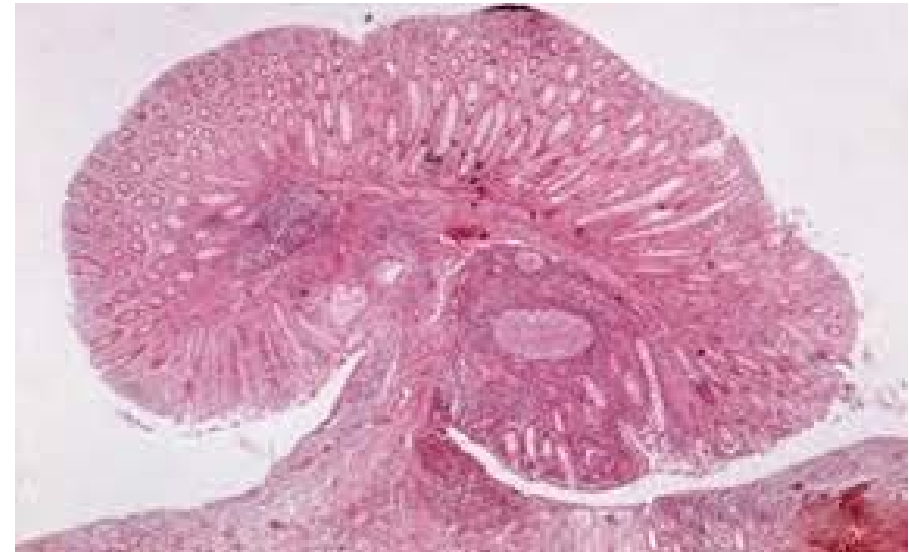
Петля затягивается у основания полипа



Полип удаляется и извлекается



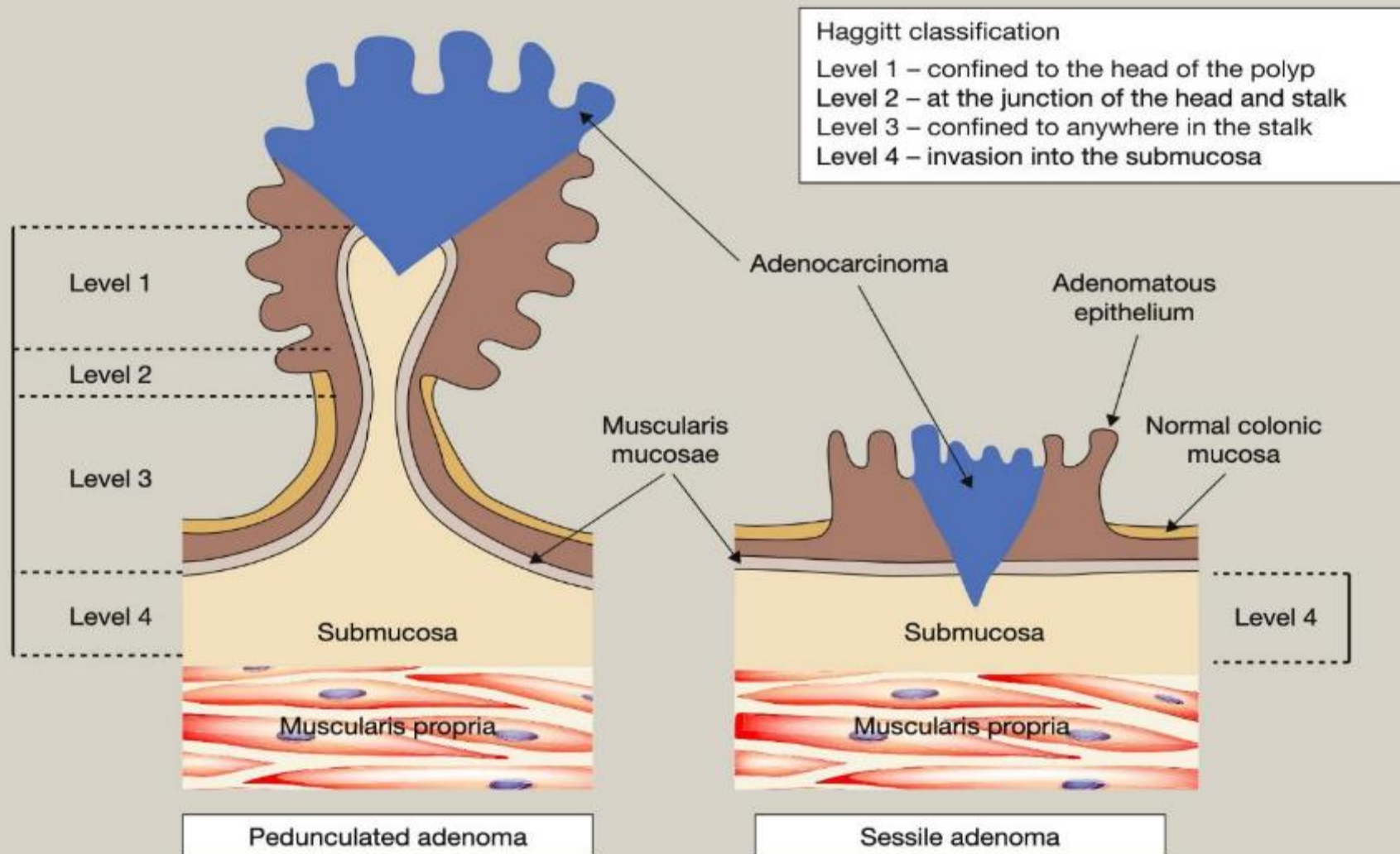
Гистологическое исследование биопсийного материала



Качество взятия и фиксации материала определяет качество
выполнения гистологического исследования

Патоморфологическая классификация глубины инвазии полиповидных и зубчатых опухолей по Haggitt

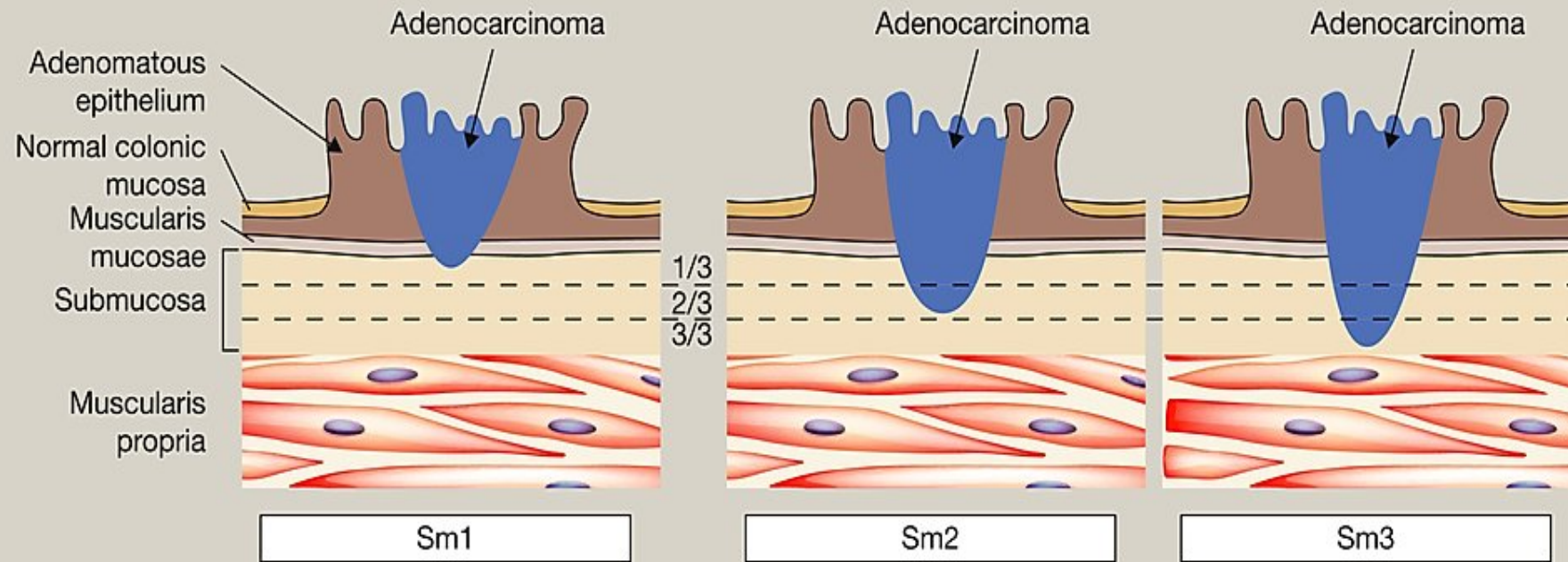
The Haggitt classification of depth of invasion in malignant pedunculated and sessile polyps



Note, a sessile polyp has no stalk therefore automatically classified as a Haggitt 4)¹⁸

Классификация глубины инвазии сидячих опухолей по Kikuchi

The Kikuchi classification of depth of invasion into the submucosa of a malignant sessile polyp¹⁷



Kikuchi classification

Sm1 – invasion into upper 1/3 of submucosa

Sm2 – invasion into upper 2/3 of submucosa

Sm3 – invasion into lower 1/3 of submucosa



Systematic Review |  Free Access

Systematic review and meta-analysis of histopathological factors influencing the risk of lymph node metastasis in early colorectal cancer

C. Beaton , C. P. Twine, G. L. Williams, A. G. Radcliffe

First published: 20 January 2013 | <https://doi.org/10.1111/codi.12129> | Citations: 128

Достоверно повышает риск метастазирования в лимфатические узлы при раннем колоректальном раке:






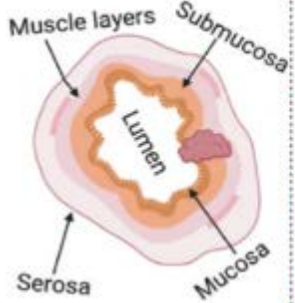
- Глубина подслизистой инвазии (более 1 мм)
- Лимфоваскулярная инвазия
- Низкодифференцированная опухоль
- Неоднородная или почкующаяся опухоль

Колоректальный рак

T

N

M

AJCC stage	Stage 0-I	Stage II	Stage III	Stage IV
				
Stage 0 Tis (intramucosal carcinoma)		II A II B II C	III A III B III C	IV A IV B IV C
TNM		All stages are N0, M0	All stages are M0	Any T, Any N
	<p>T1 spread to submucosa OR T2 spread to muscle layers</p> <p>N0 no spread to lymph nodes</p> <p>M0 no distant metastases</p>	<p>T3 spread to serosa</p> <p>T4a spread through all layers but not grown into nearby tissues</p> <p>T4b spread through all layers and attached or has grown into nearby tissues</p>	<p>T1/T2; N1 spread into 1-3 nearby lymph nodes / N1c spread into fat near lymph nodes but not the nodes themselves OR T1; N2a spread into 4-6 nearby lymph nodes</p> <p>T3/T4a; N1/N1c OR T2/T3; N2a OR T1/T2; N2b spread into >7 nearby lymph nodes</p> <p>T4a; N2a OR T3/T4a; N2b OR T4b; N1/N2</p>	<p>M1a spread into one distant organ OR one distant set of lymph nodes</p> <p>M1b spread into >1 distant organ OR >1 distant set of lymph nodes</p> <p>M1c spread into distant parts of peritoneum (the lining of the abdominal cavity) and may or may not into distant organs, lymph nodes</p>
Relative survival rate: 1 Year; 3 Years; 5 Years *	99.3% 98.8% 98.6%	96.4%; 92.9%; 88.6%	93.5%; 79.1%; 71.3%	49.3%; 22.8%; 13.4%

Симптомы

Локальные

- Изменение частоты стула (более 2 дней)
- Изменение характера стула (по типу запора, реже диарреи)
- Изменения цвета стула
- Тенезмы (болезненные позывы на дефекацию)



Выделение крови или слизи с калом



Прожилки крови в кале



Изменение режима и характера стула



Боль в животе или в области таза

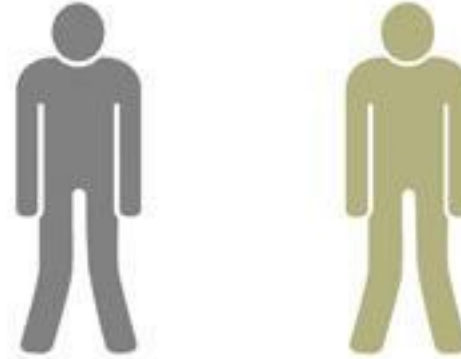
Симптомы

Системные

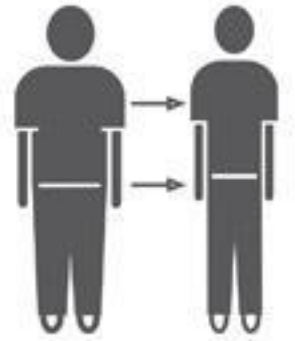
- Необъяснимая потеря веса
- Потеря аппетита
- Необъяснимая слабость, которая не проходит после отдыха, хорошего сна или приема пищи



Потеря аппетита



Постоянная слабость
Бледность и сухость
кожных покровов



Необъяснимая
потеря веса

Диагностика

Стандарты диагностики для колоректального рака

Рак ободочной кишки

- Колоноскопия
- Гистологическое заключение биопсийного материала
- Компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости, органов малого таза с внутривенным контрастированием

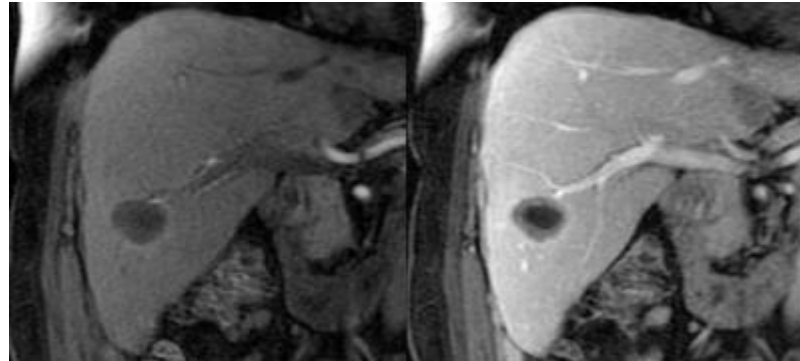
Рак прямой кишки

- Колоноскопия
- Гистологическое заключение биопсийного материала
- Компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости
- Магнитно-резонансная томография органов малого таза

Диагностика. Методы, используемые опционально



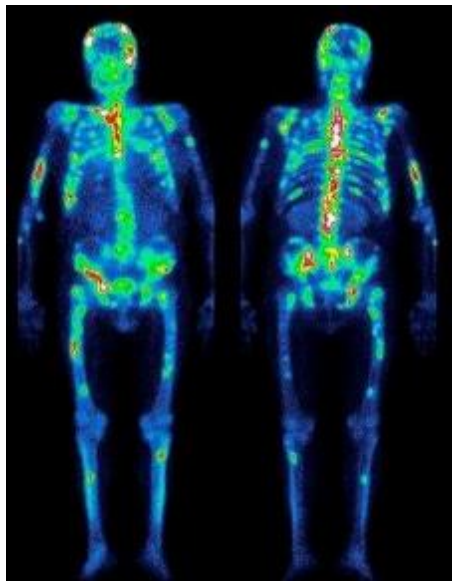
УЗ-Колоноскопия



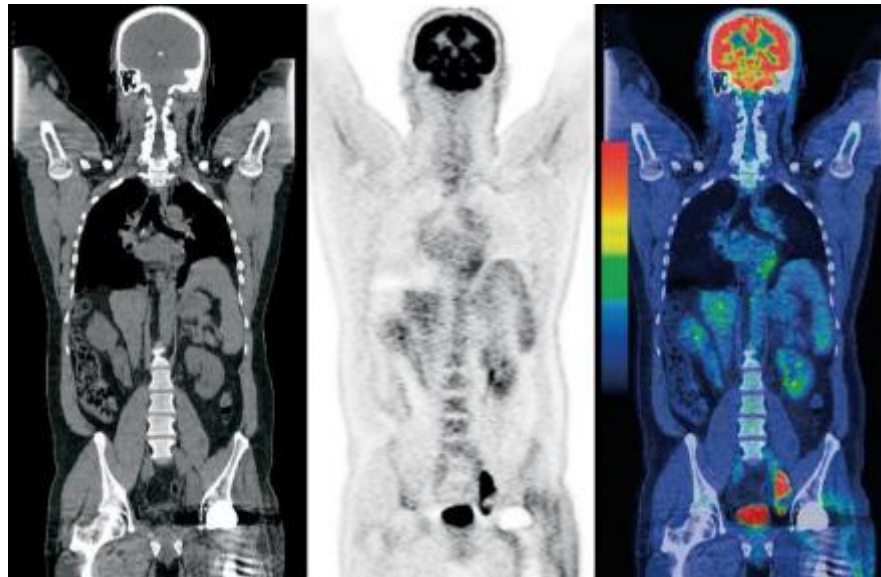
МРТ ОБП с в/в контрастированием



Биопсия под контролем УЗИ/КТ



Остеосцинтиграфия



Позитронно-эмиссионная компьютерная томография



Лапароскопия

Диагностика

УЗИ

РГ / ФЛГ

**НЕ ЯВЛЯЮТСЯ МЕТОДАМИ
ДИАГНОСТИКИ
КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА!**



Диагностика

Определение онкомаркера РЭА — рекомендовано всем больным КРР

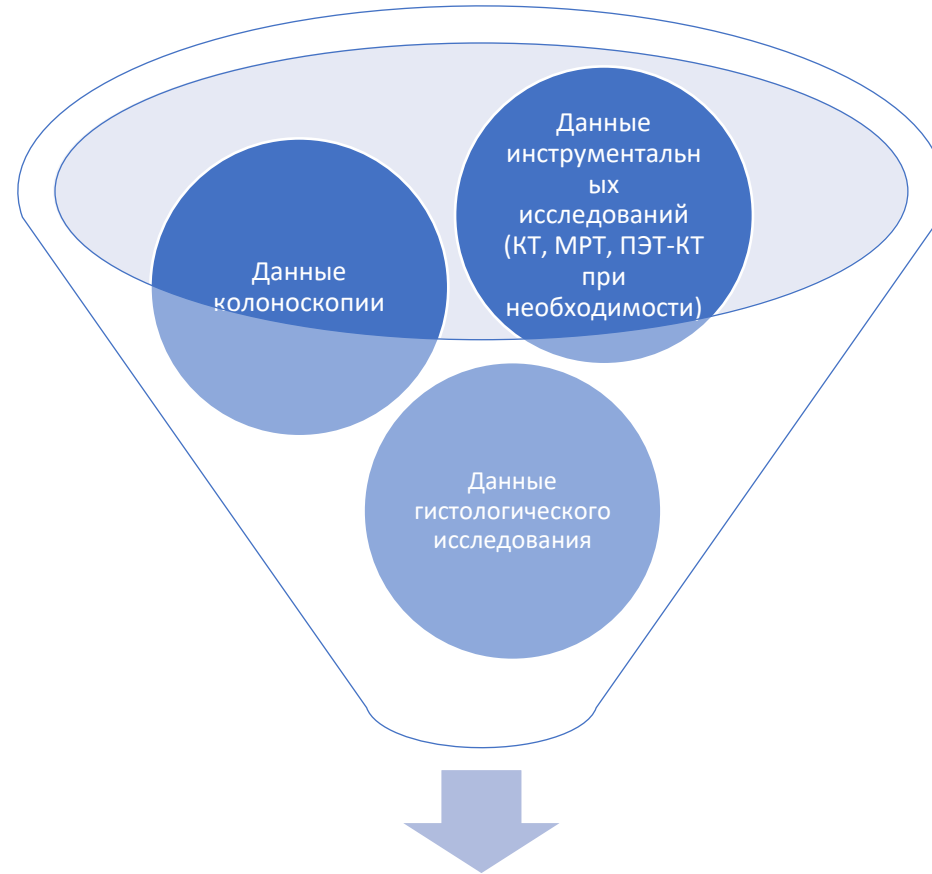
- Высокий уровень РЕА после операции является неблагоприятным признаком нерадикальности операции, возможного рецидива, плохого прогноза, короткой выживаемости.
- Считается информативным истораживающим уровень РЕА в крови более 4 нг/мл



Не является патогномоничным признаком наличия колоректального рака

Служит для контроля заболевания

Принятие решения



Лечение колоректального рака

Лечение колоректального рака

- Хирургическое лечение, в том числе эндоскопическая хирургия
- Химиотерапия
- Иммунотерапия
- Таргетная терапия
- Лучевая терапия



Surgery



Chemotherapy



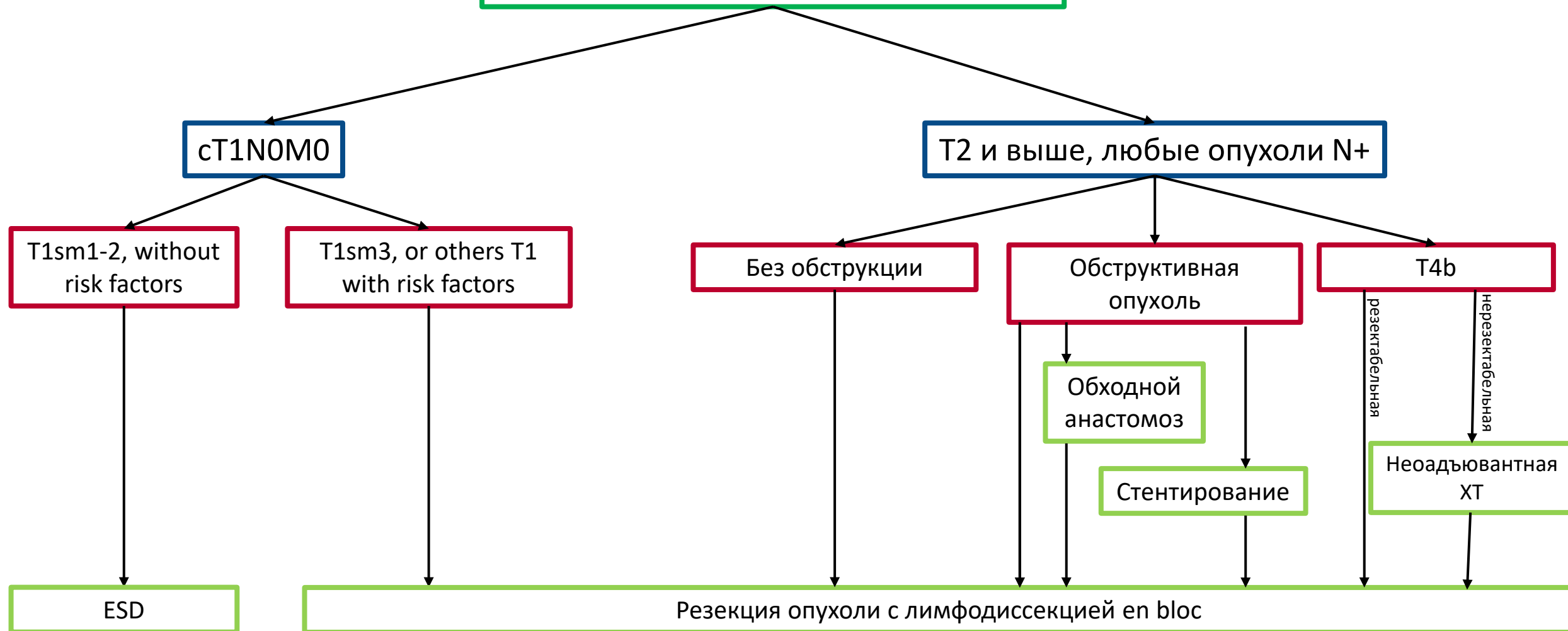
Radiation



Clinical trials



Лечение рака ободочной кишки



Эндоскопическая подслизистая диссекция при колоректальном раке

Показания: Tis-T1sm1N0M0

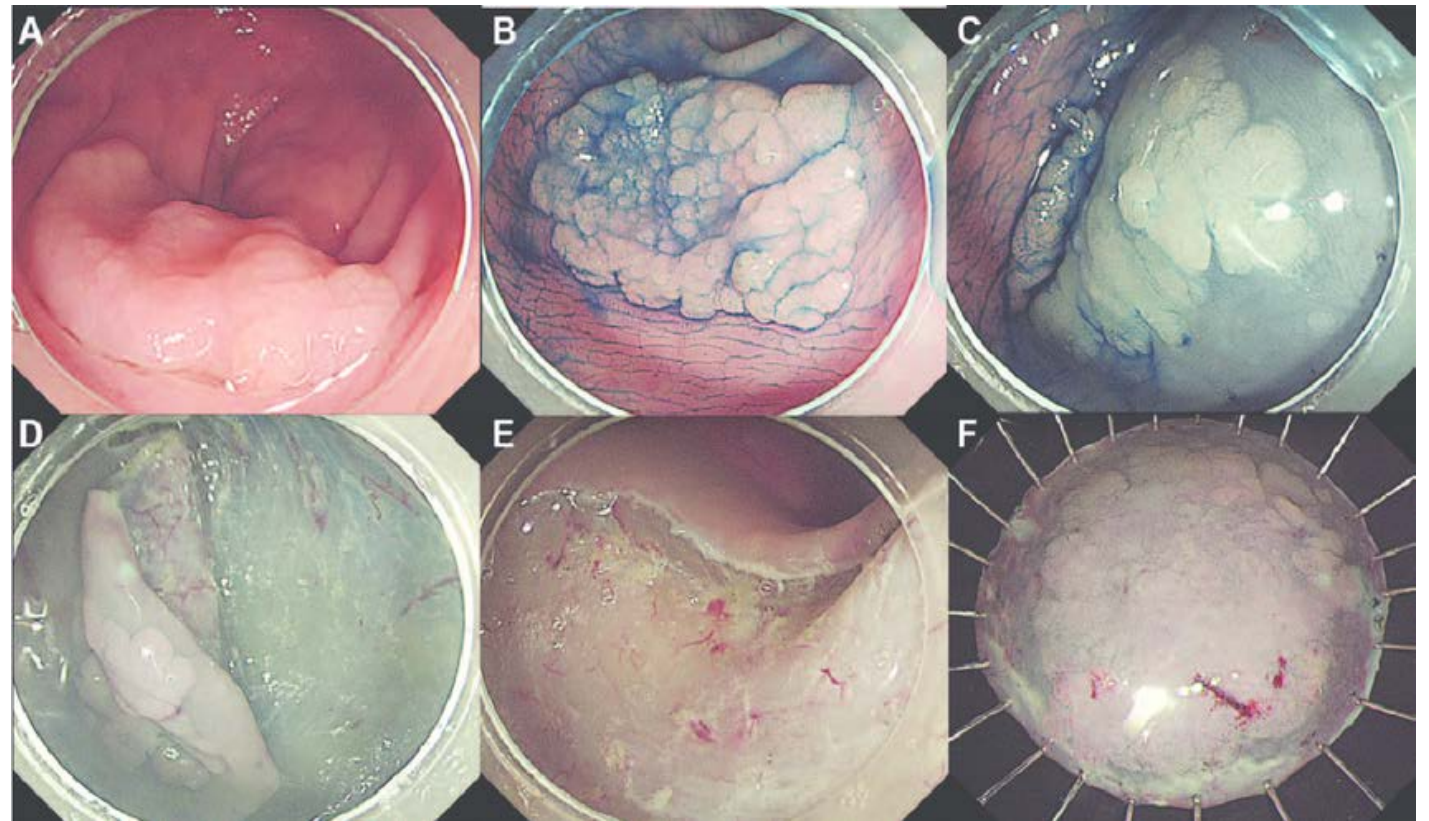
Рак ободочной кишки Naggit 1-3 при отсутствии факторов негативного прогноза:

- Стадия G3
- Поражение краев резекции
- Лимфатическая, сосудистая, периневральная инвазия

Абсолютные противопоказания: Tis-T1sm1N0M0

- Рак ободочной кишки Naggit 4 (или полип на широком основании) или глубина инвазии более T1sm1 при ЭндоУзи
- Наличие хотя бы одного из факторов негативного прогноза

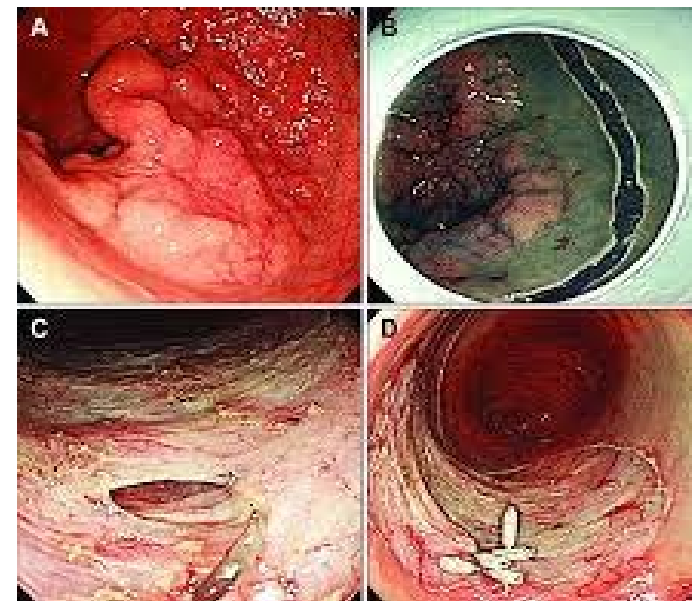
Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline



Осложнения эндоскопической подслизистой диссекции

Основные осложнения:

- Перфорация
- Кровотечение



Осложнения эндоскопической подслизистой диссекции

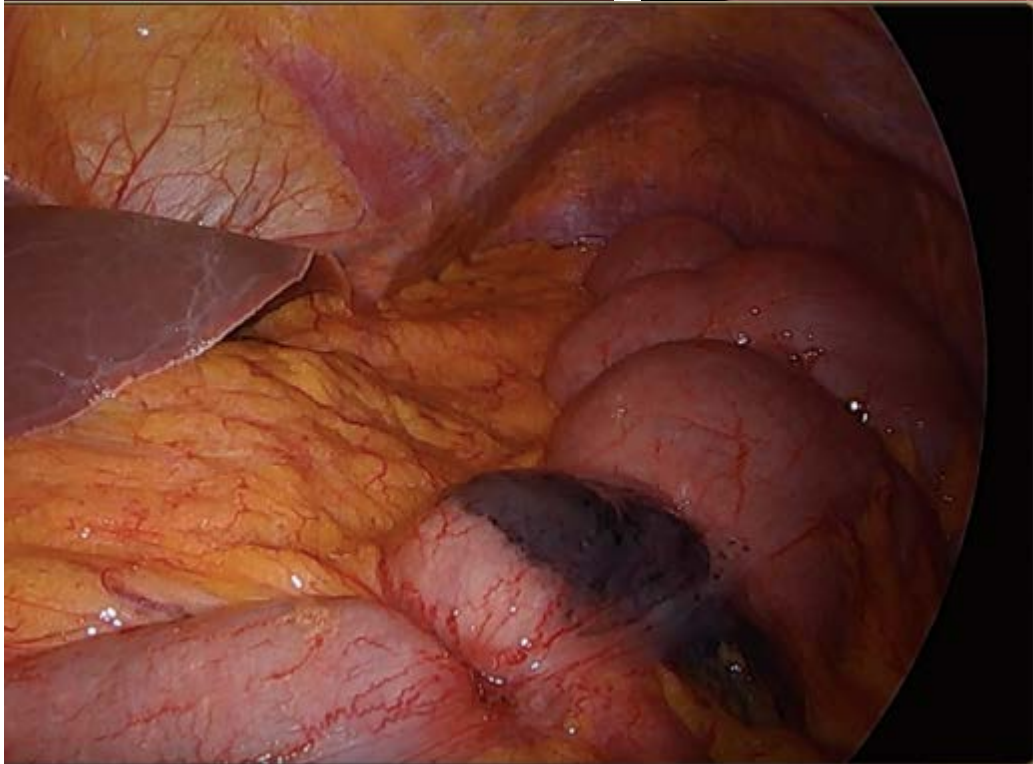
Осложнения напрямую зависят от экспертности центра

✓ Осложнения при EMR/ESD в толстой кишке — Complications of EMR/ESD in colon, rectum:

	EMR	ESD
Perforation	1,2%	7,1%
Delayed bleeding	0%	10,7%

Nozomu Kobayashi; Naoto Yoshitake; Yoshitaka Hirahara; Jun Konishi; Yutaka Saito; Takahisa Matsuda; Tsutomu Ishikawa; Ryuzo Sekiguchi; Takahiro Fujimori. Matched Case-control Study Comparing Endoscopic Submucosal Dissection and Endoscopic Mucosal Resection for Colorectal Tumors. Disclosures] Gastroenterol Hepatol. 2012;27(4):728-733.

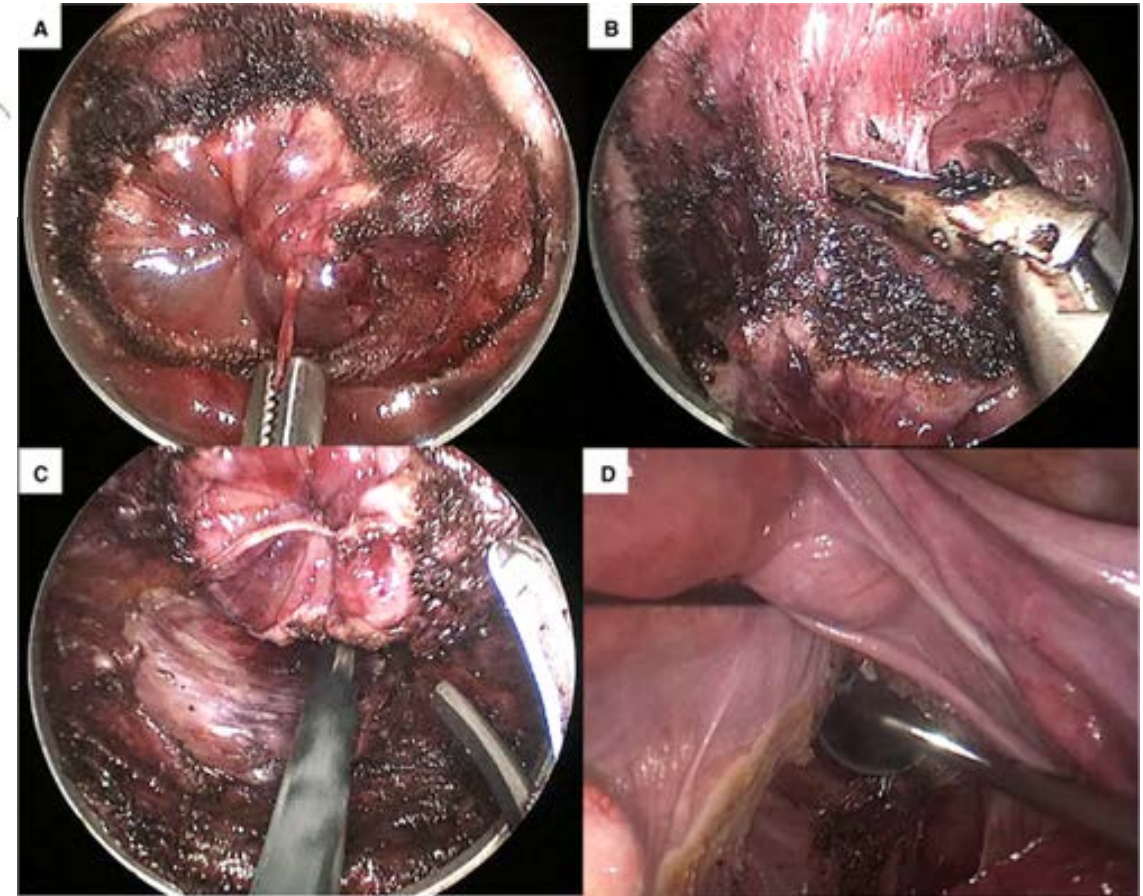
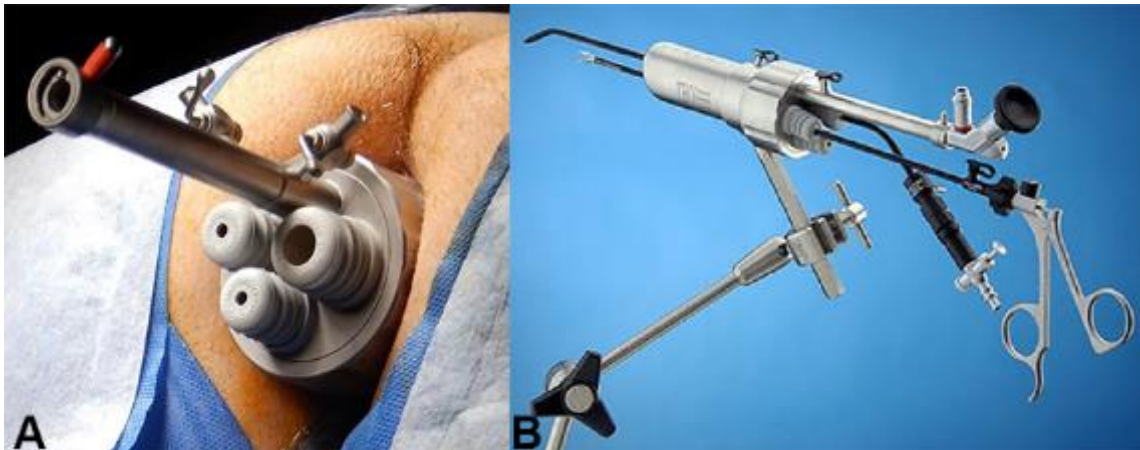
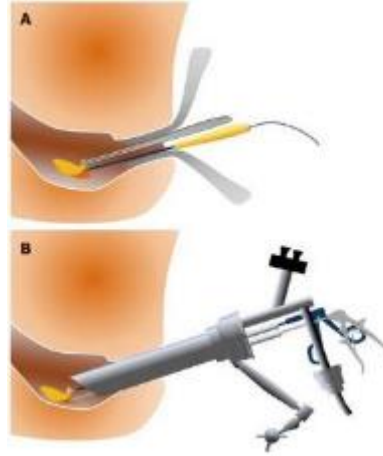
Black eye-marking



Transanal Endoscopic Microsurgery (TEM) and Transanal Minimally Invasive Surgery (TAMIS)

Показания:

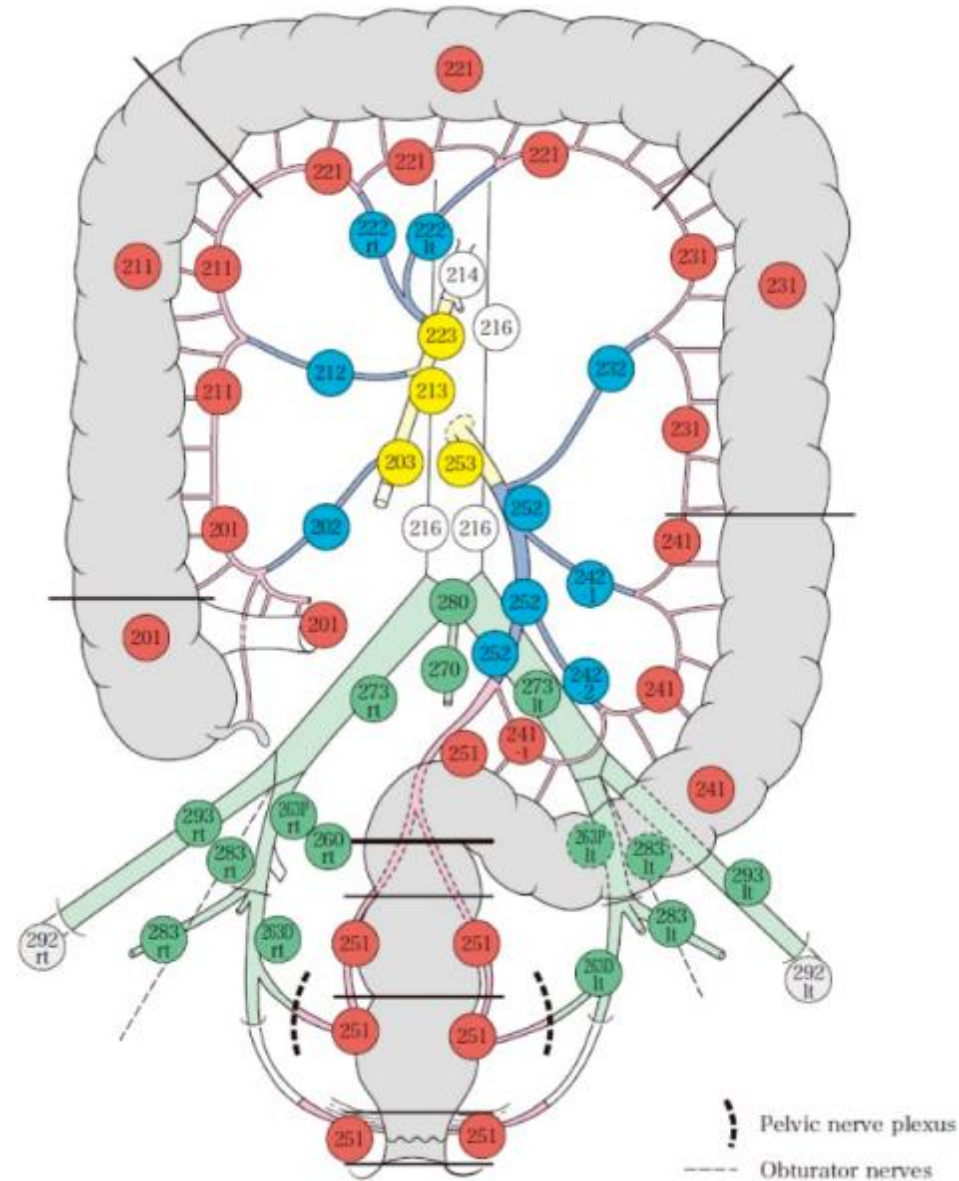
- Поражения до 3 см
(для доброкачественных до 5-8 см)
- Подвижные опухоли
- Полиповидные опухоли
- T1N0 опухоли
- Без данных за лимфоваскулярную инвазию



Хирургическое лечение. Принципы

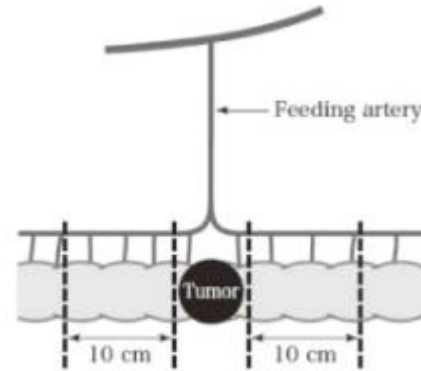
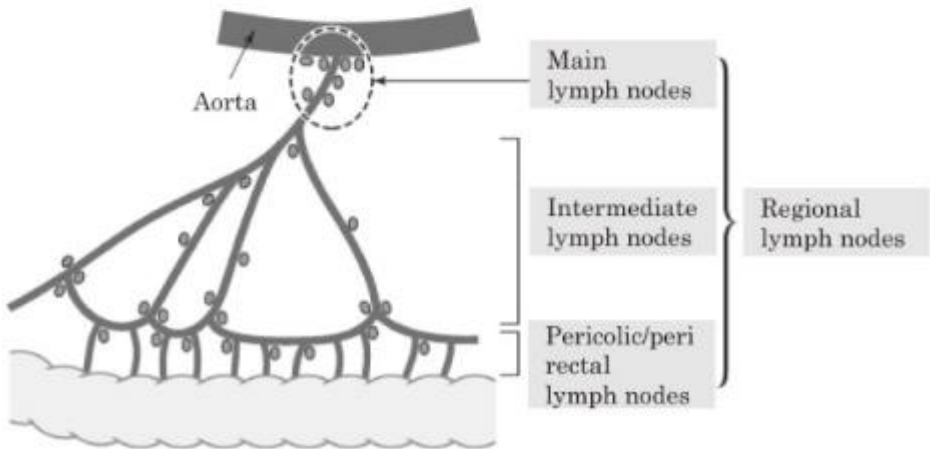
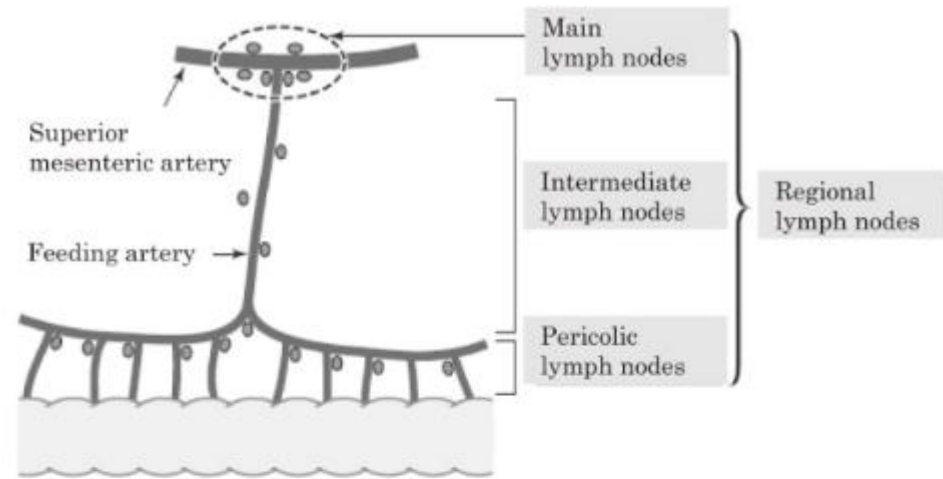
- Лимфодиссекция D2 или D3
 - Перевязка регионарных сосудов, питающих опухоль
 - Количество удаляемых регионарных лимфоузлов не менее 12
- Соблюдение отступа от опухоли
- Тотальная мезоколэктомия — лимфодиссекция в эмбриональных слоях

Japan classification of lymphatic nodes

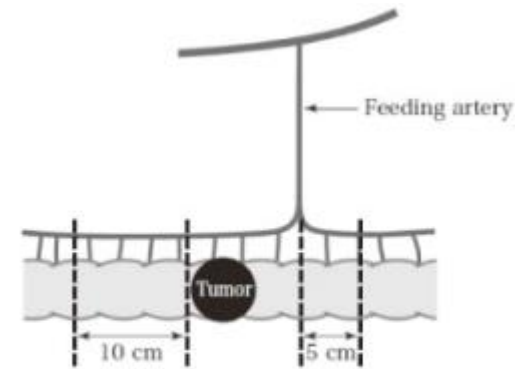


Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Classification of Colorectal, Appendiceal, and Anal Carcinoma: the 3d English Edition [Secondary Publication]. *J Anus Rectum Colon*. 2019;3(4):175-195. Published 2019 Oct 30. doi:10.23922/jarc.2019-018

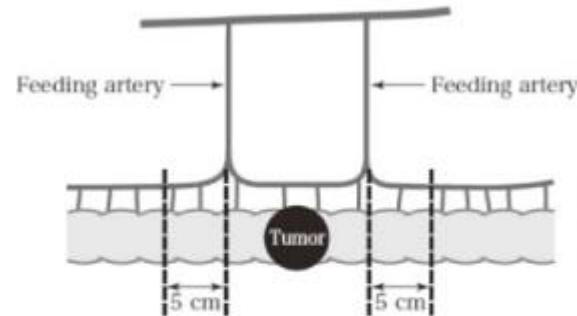
Japan principles of resection



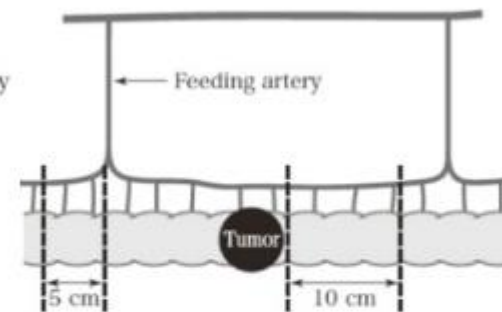
a, When there is a feeding artery in close proximity to the tumor



b, When there is only one feeding artery within 10 cm from the tumor margin

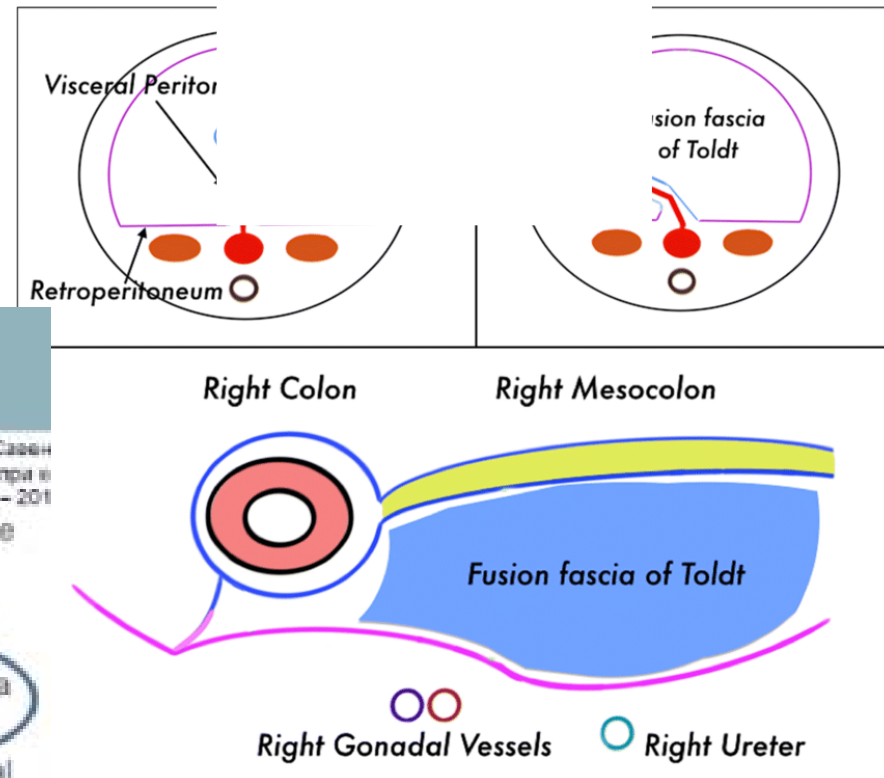
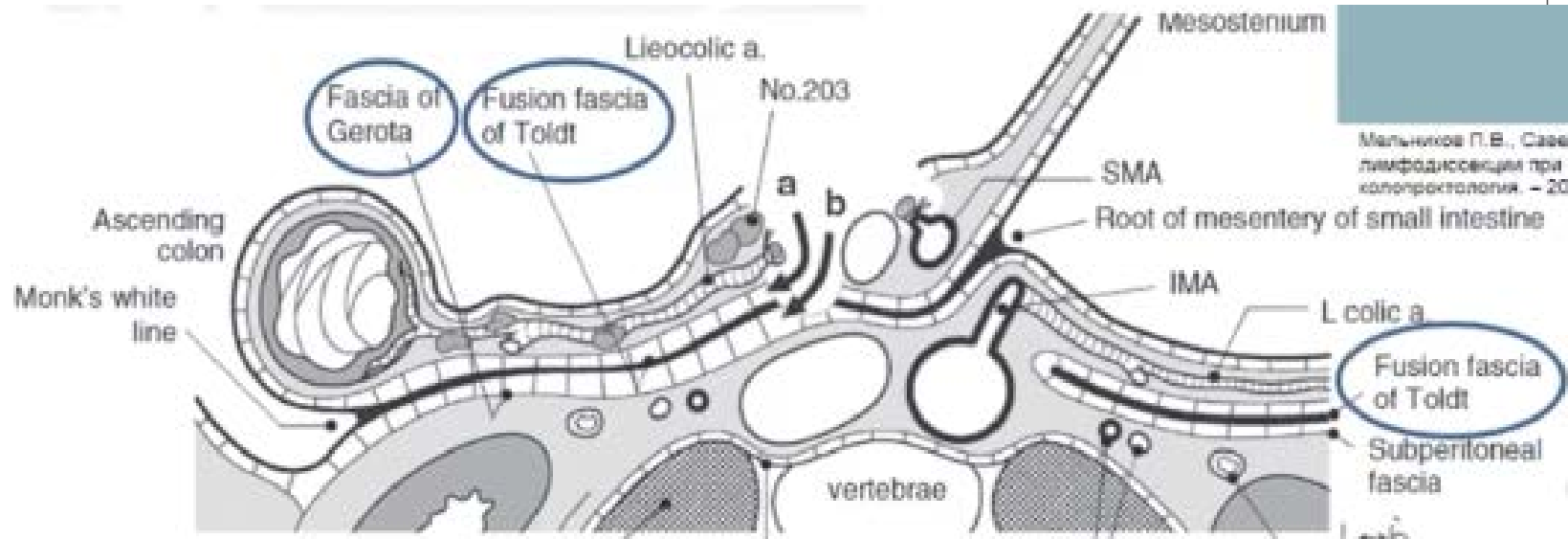


c, When there are 2 dominant arteries within 10 cm from the tumor margin



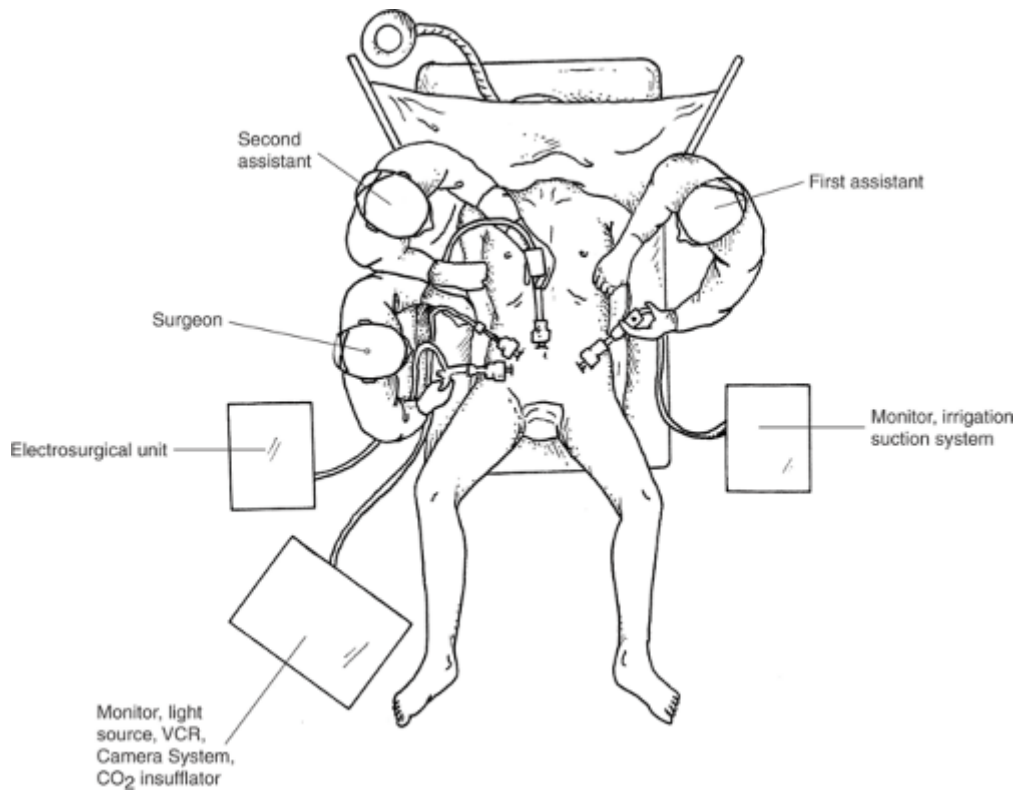
d, When there are no feeding arteries within 10 cm from the tumor margin, the artery closest to the tumor is regarded as its feeding artery

Fusion surgery

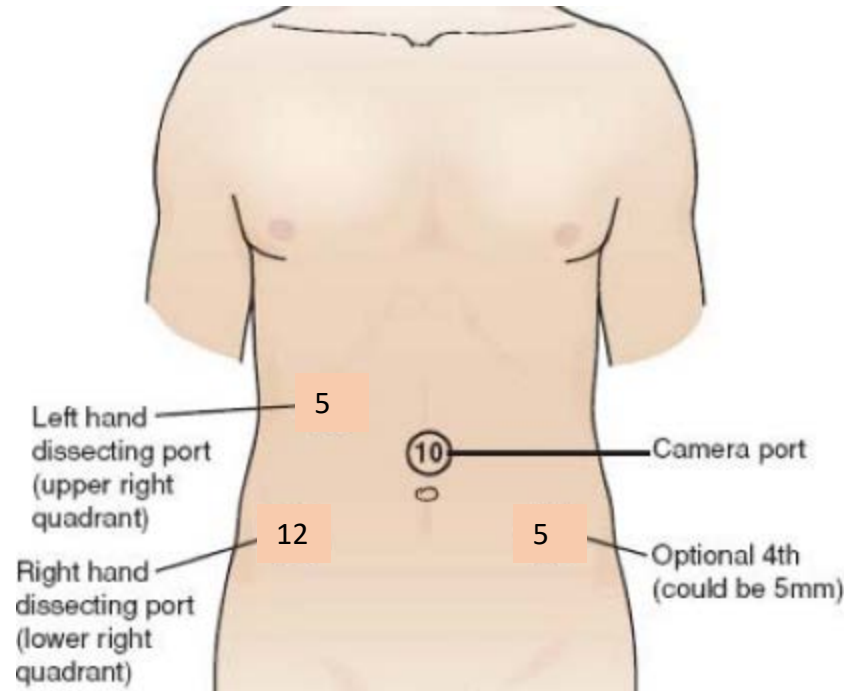


Вариант расстановки при лапароскопической операции на прямой кишке

Операционная бригада



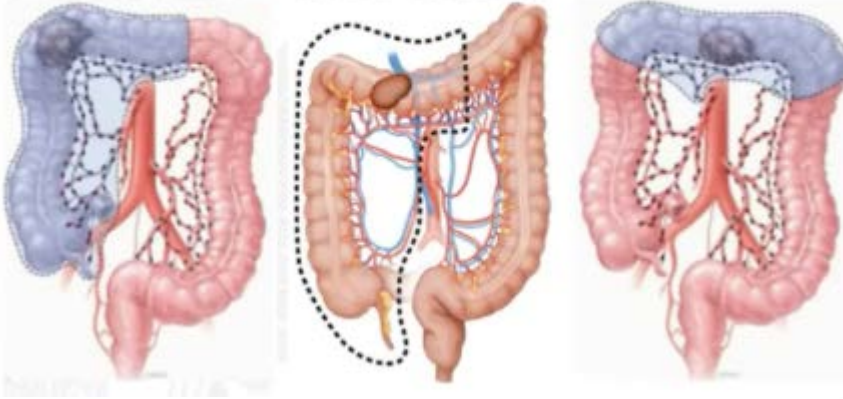
Расстановка портов



Хирургическое лечение

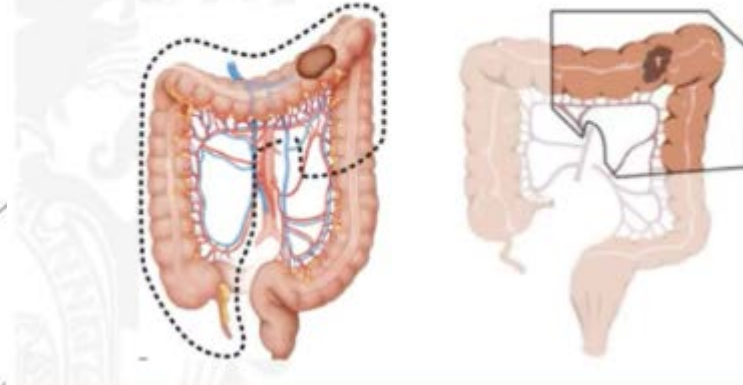
Рак печеночного изгиба, поперечной ободочной кишки

Объем операции

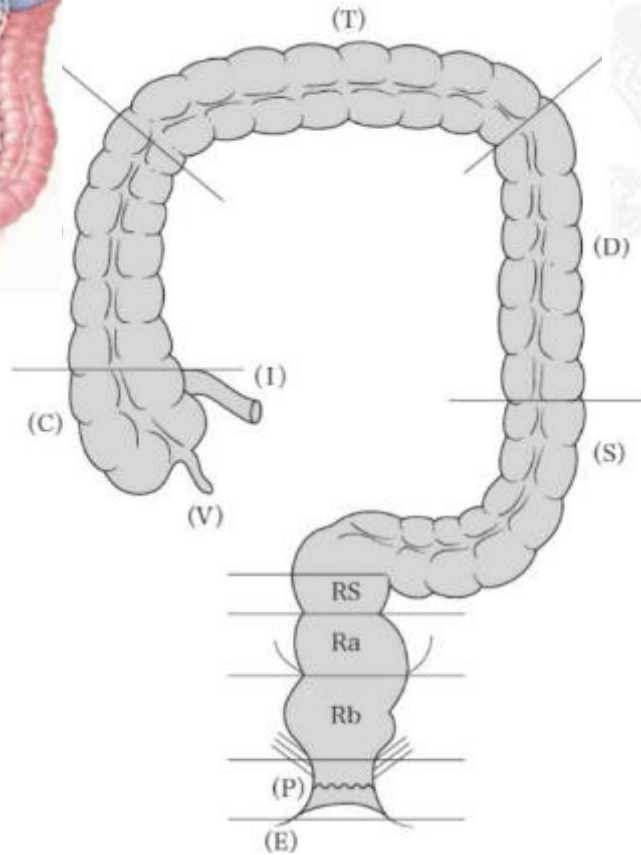


Рак селезеночного изгиба, поперечной ободочной кишки

Объем операции

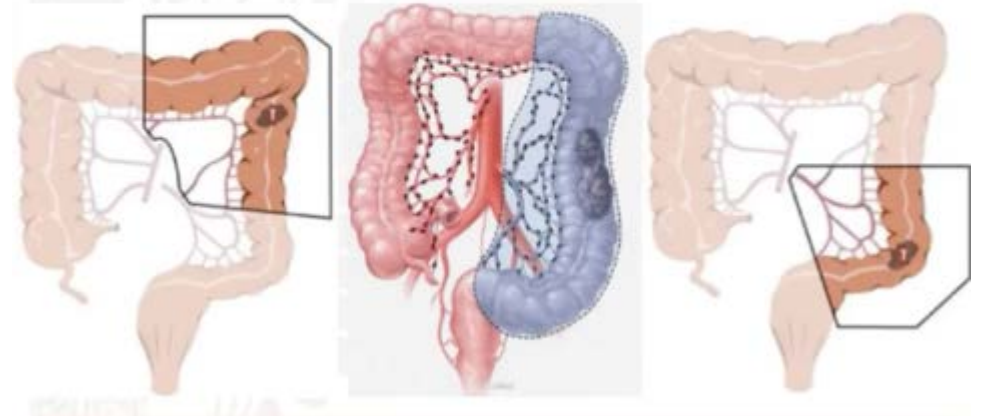


Рак слепой и восходящей ободочной кишки



Рак селезеночного изгиба, нисходящей ободочной и сигмовидной кишки

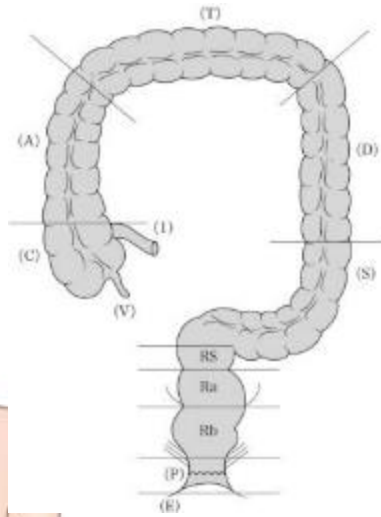
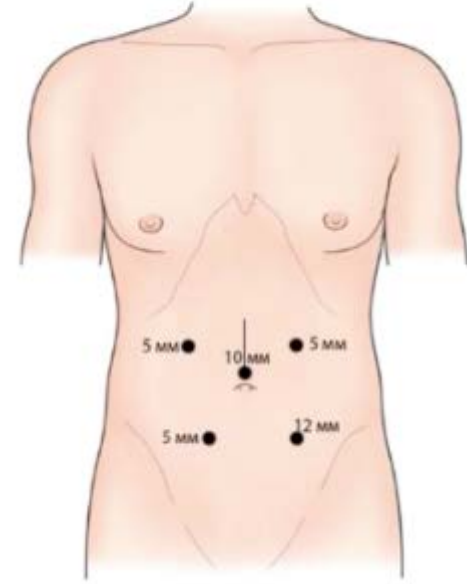
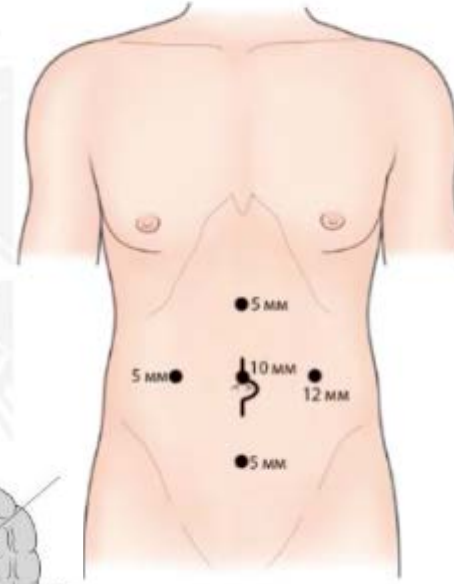
Объем операции



Хирургическое лечение: доступ

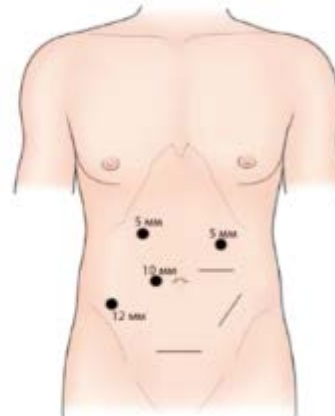
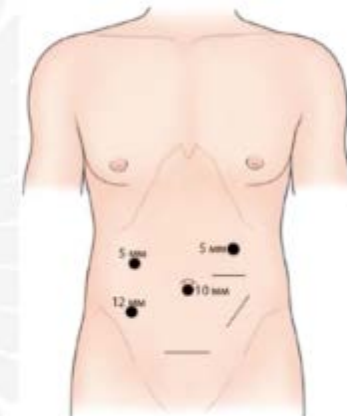
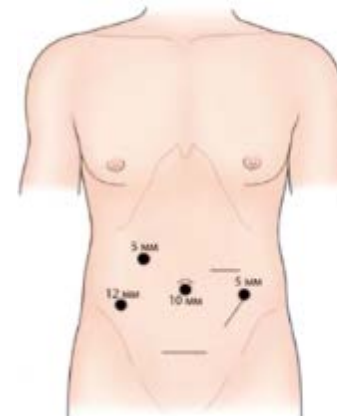
Рак поперечной ободочной кишки

Расстановка троакаров и доступов для экстракорпорального этапа



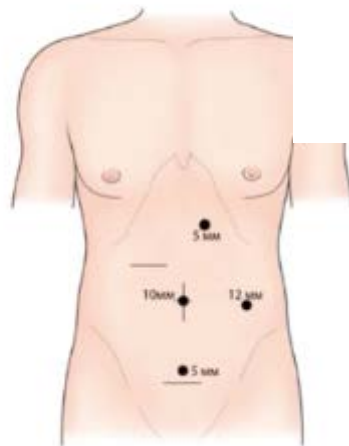
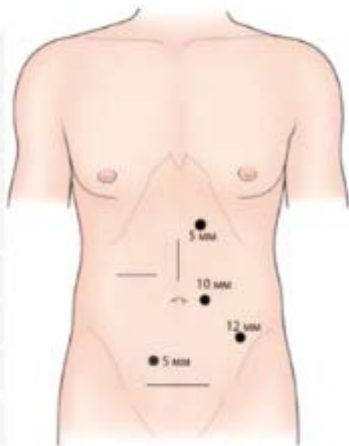
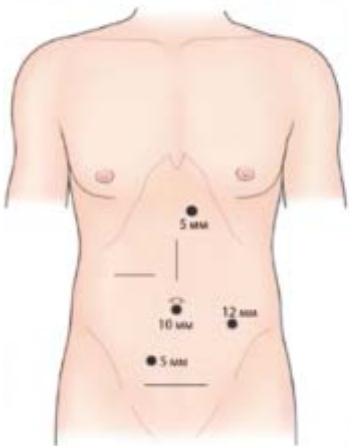
Рак левой половины ободочной кишки

Расстановка троакаров и доступов для экстракорпорального этапа

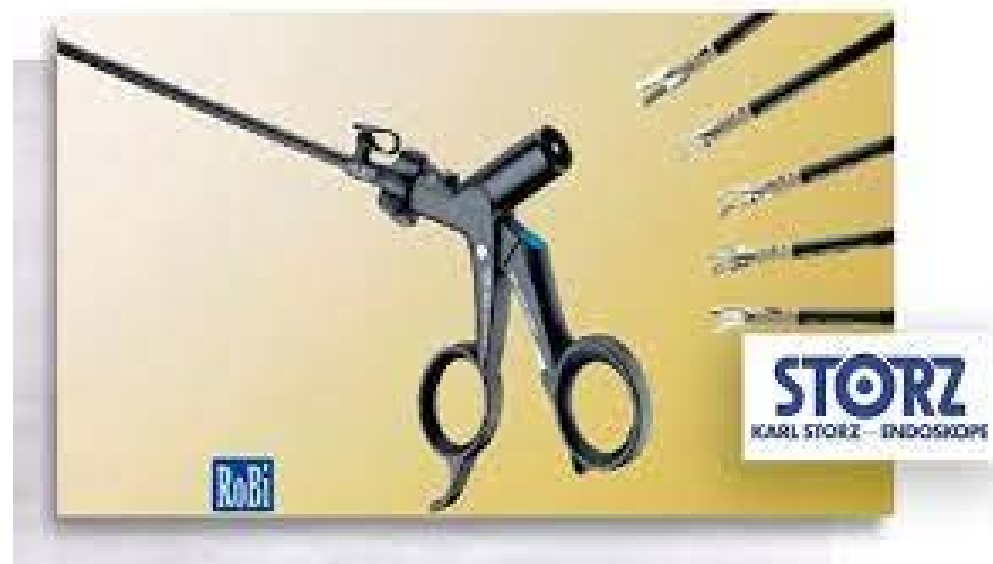


Рак правой половины ободочной кишки

Расстановка троакаров и доступов для экстракорпорального этапа

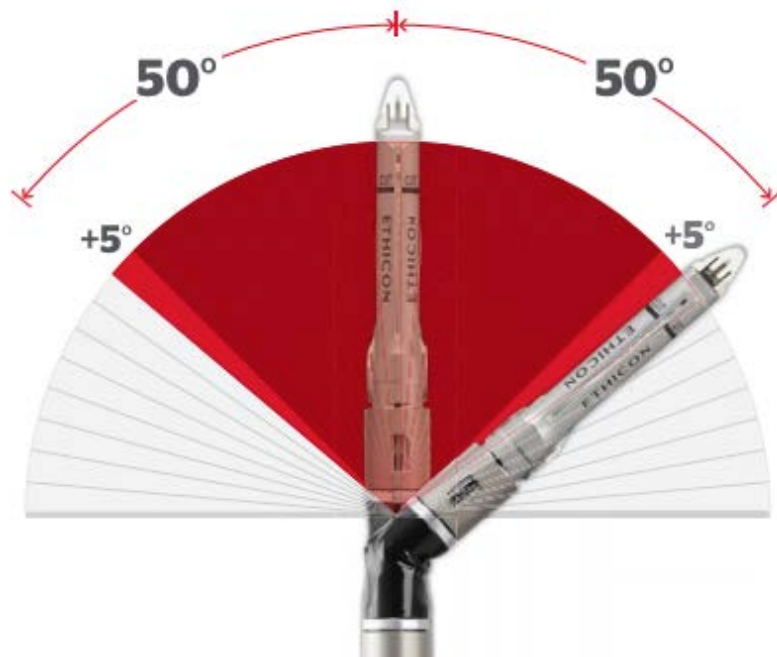


Что лучше использовать?



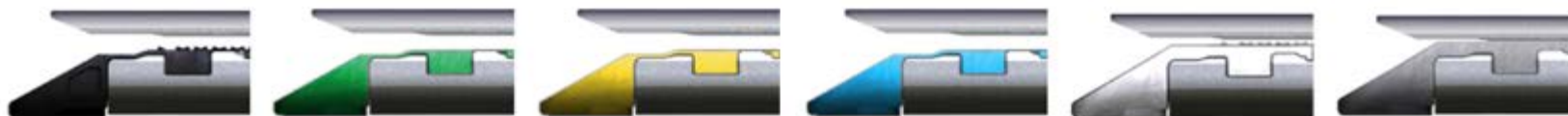
Требования к технике

- ✓ Лапароскопические операции по поводу колоректального рака — долгие и сложные технически
- ✓ Необходимо различное оборудование для работы в сложных анатомических ситуациях
- ✓ Артикулирующие сшивающие аппараты являются неотъемлемой частью операций на прямой кишке



ETHICON
a Johnson & Johnson company

Индивидуальный выбор кассет при использовании степлера



Black

Green

Gold

Blue

White

Gray

2,3 mm

2,0 mm

1,8 mm

1,5 mm

1,0 mm

0,75 mm

Прецизионные инструменты для диссекции!

- ✓ Существуют различные системы для диссекции (Harmonic)
- ✓ Тесные анатомические пространства — важность прецизионной техники

2012



2014



2016



Необходимость качественной визуализации

Различные способы улучшения визуализации во время операции:

- ✓ Лапароскопия в режиме 3D
- ✓ Использование мониторов с разрешением 4K



STORZ
KARL STORZ — ENDOSKOPE

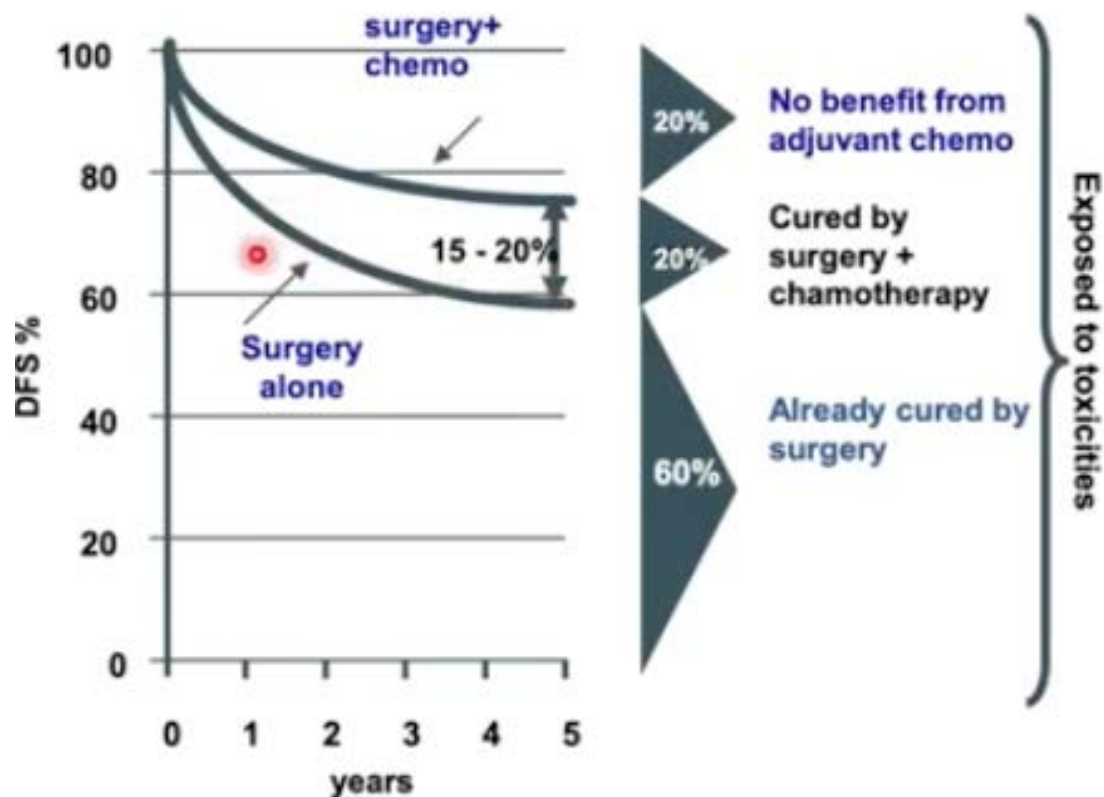


Химиотерапия

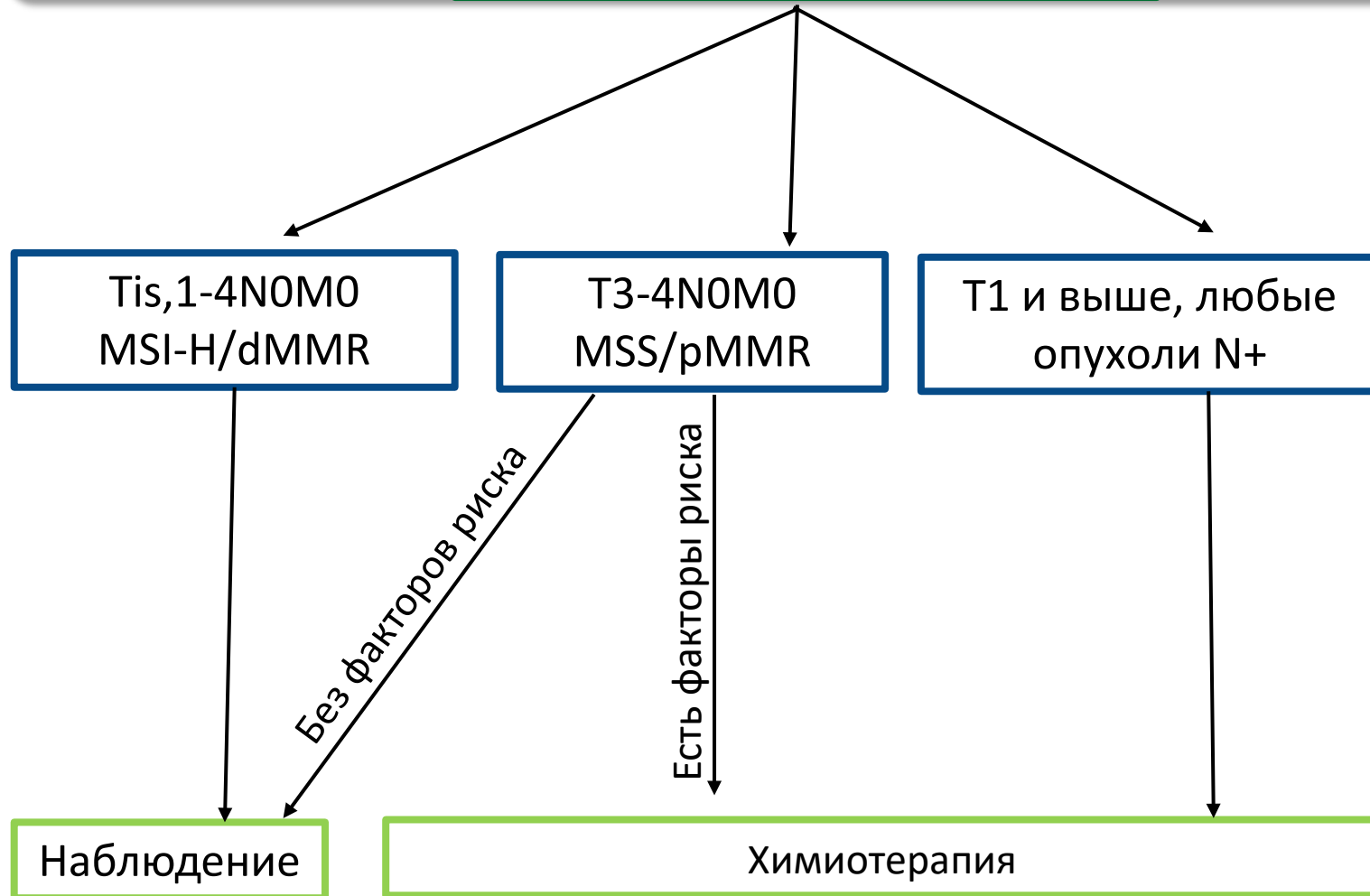
При неметастатическом резектабельном раке ободочной кишки проводится адъювантная (послеоперационная) химиотерапия по показаниям

Решение вопроса о проведении химиотерапии комплексное, учитывая кроме факторов опухоли дополнительно:

- Состояние пациента ECOG 0-2
- Отсутствие активного инфекционного процесса
- Отсутствие почечной\печеночной недостаточности
- Отсутствие мутации в гене DPD (дигидропирамин дигидрогеназы)

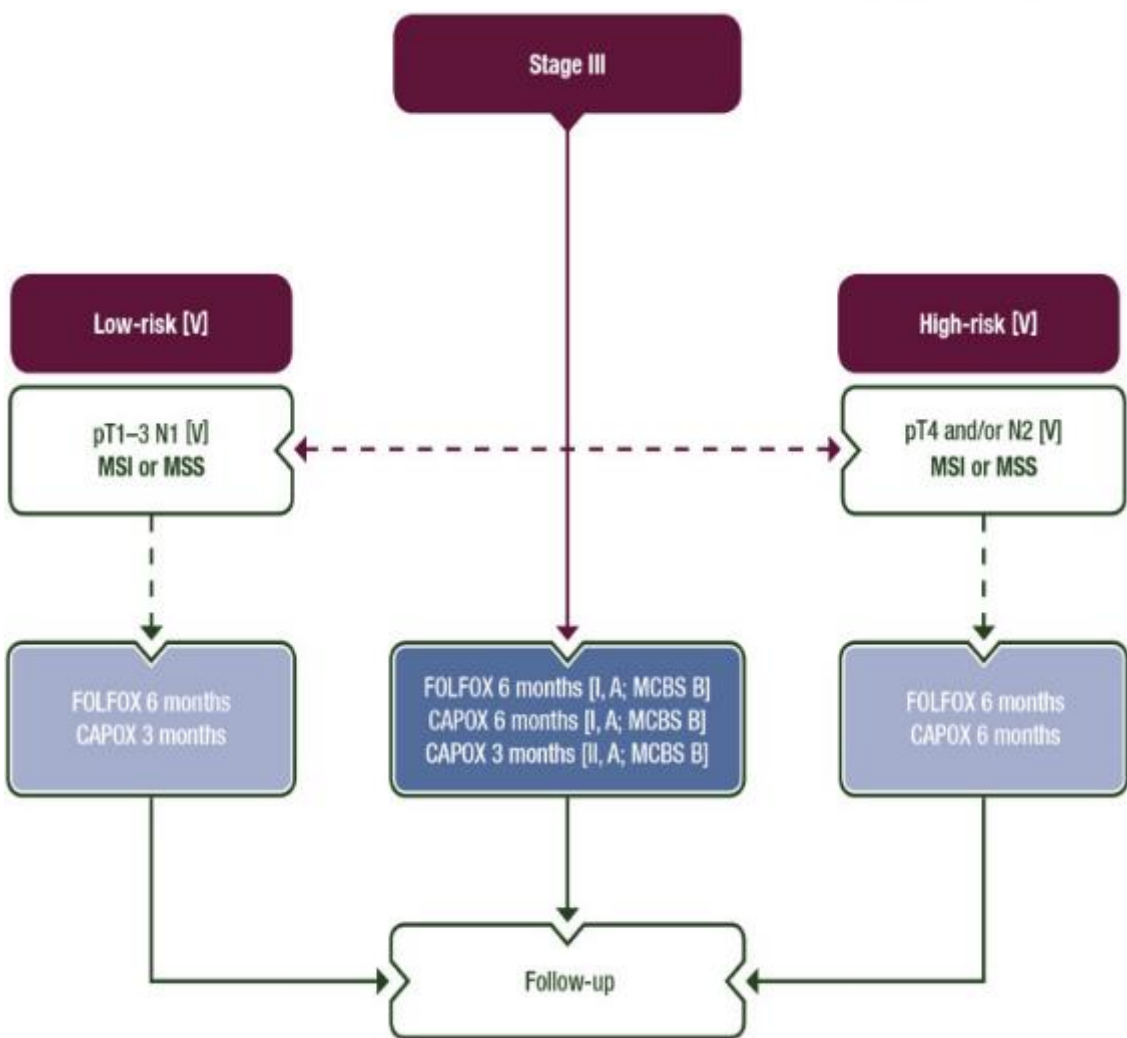
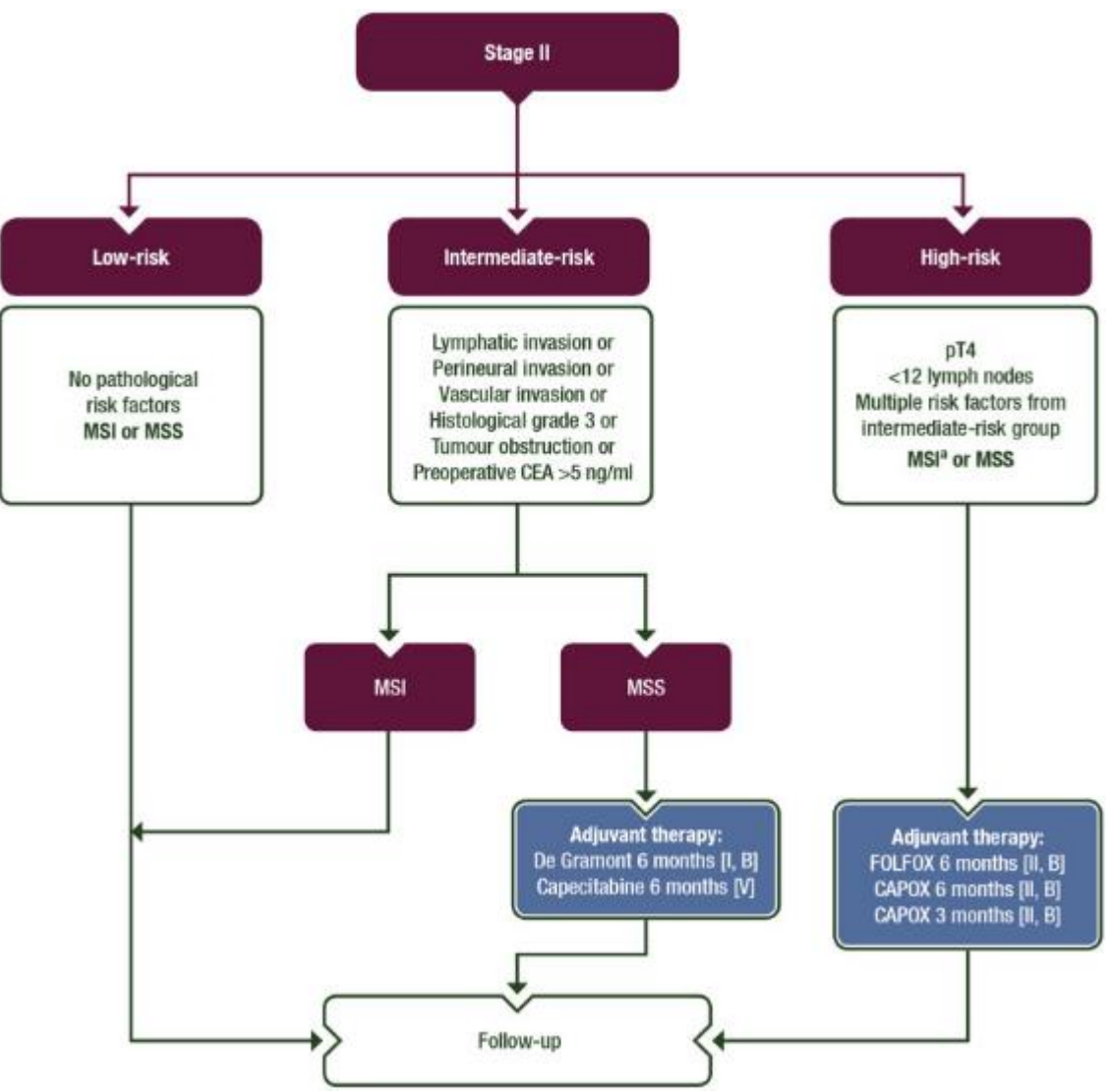


Адьювантная химиотерапия



Факторы риска:

- Низкая дифференцировка
- LVI+
- PNI+
- Менее 12 удаленных л.у
- Манифестация заболевания с перфорации или опухолевой обструкции
- R1 резекция или близкий край опухоли (до 5 см по Японским критериям)

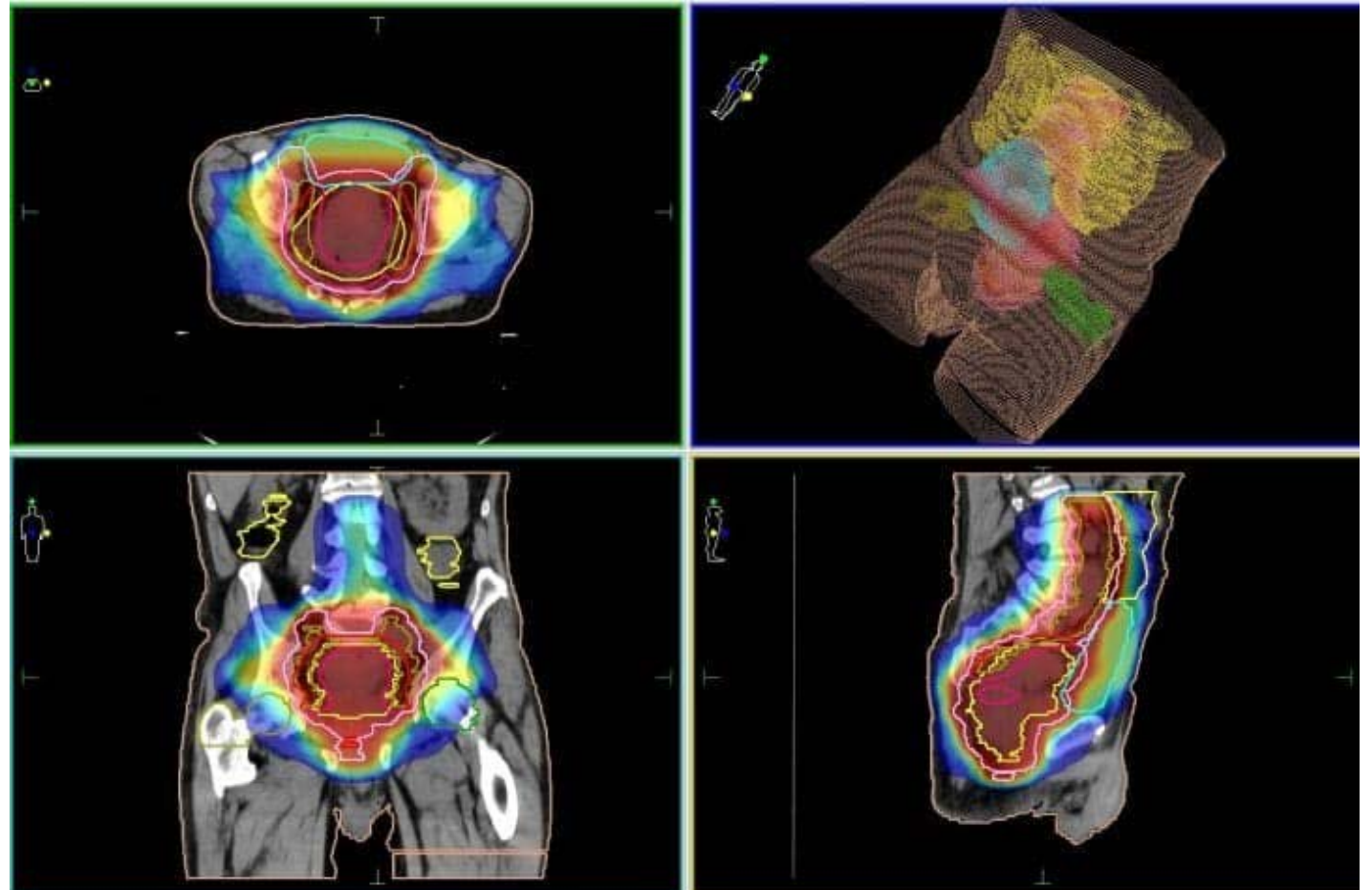


Лучевая терапия или химиолучевая терапия

Локальная терапия

Показания:

- Верхнеампулярный отдел прямой кишки:
cT1-4N2M0
cT4bN0-2M0
- Среднеампулярный отдел прямой кишки
cT3c-4N0M0
cT1-4N1-2M0
- Нижнеампулярный отдел прямой кишки
cT2-4N0M0
cT1-4N1-2M0



Лучевая терапия или химиолучевая терапия

Стандартные схемы:

- Курс дистанционной конформной ЛТ: на первичную опухоль и зону регионарного метастазирования РОД 5 Гр, 5 фракций до СОД 25 Гр в течение 5 последовательных дней
- Курс дистанционной конформной ЛТ в комбинации с ХТ фторпиримидинами: ЛТ РОД 1,8–2 Гр, СОД 44 Гр на зоны регионарного метастазирования. СОД 50–54 Гр на первичную опухоль. Лечение ежедневно, 5 раз в неделю, фотонами 6–18 Мэ

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-23

Цитирование: Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., Трякин А.А., Черных М.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака прямой кишки. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 23

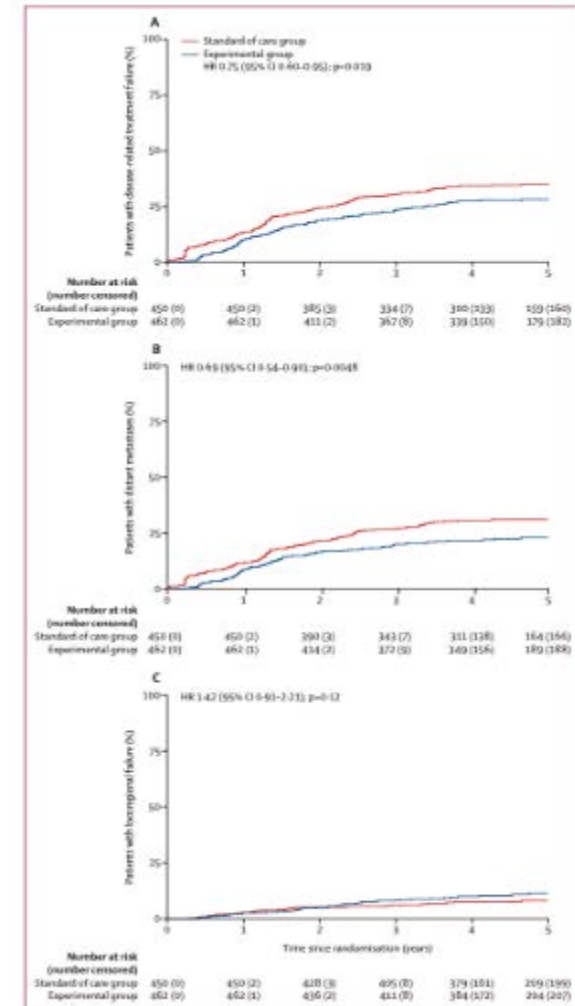
ARTICLES | VOLUME 22, ISSUE 1, P29-42, JANUARY 01, 2021

Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial

Renu R Bahadoer, MD * • Esmée A Dijkstra, MD * • Boudewijn van Etten, MD † • Prof Corrie A M Marijnen, MD † • Prof Hein Putter, PhD • Elma Meershoek-Klein Kranenbarg, MSc • et al. [Show all authors](#) • [Show footnotes](#)

Короткий курс радиотерапии + 18 недель системной неоадьювантной химиотерапии показали значительное снижение числа рецидивов опухоли в течение 3 лет после операции, чем проведение стандартной химиолучевой терапии с послеоперационным химиотерапевтическим лечением

Исследование выявило удвоенное число полного патоморфологического ответа после экспериментальной терапии в отличие от стандартной группы



Метастатический колоректальный рак

```
graph TD; A[Метастатический колоректальный рак] --> B[Со стороны опухоли]; A --> C[Со стороны пациента];
```

Со стороны опухоли

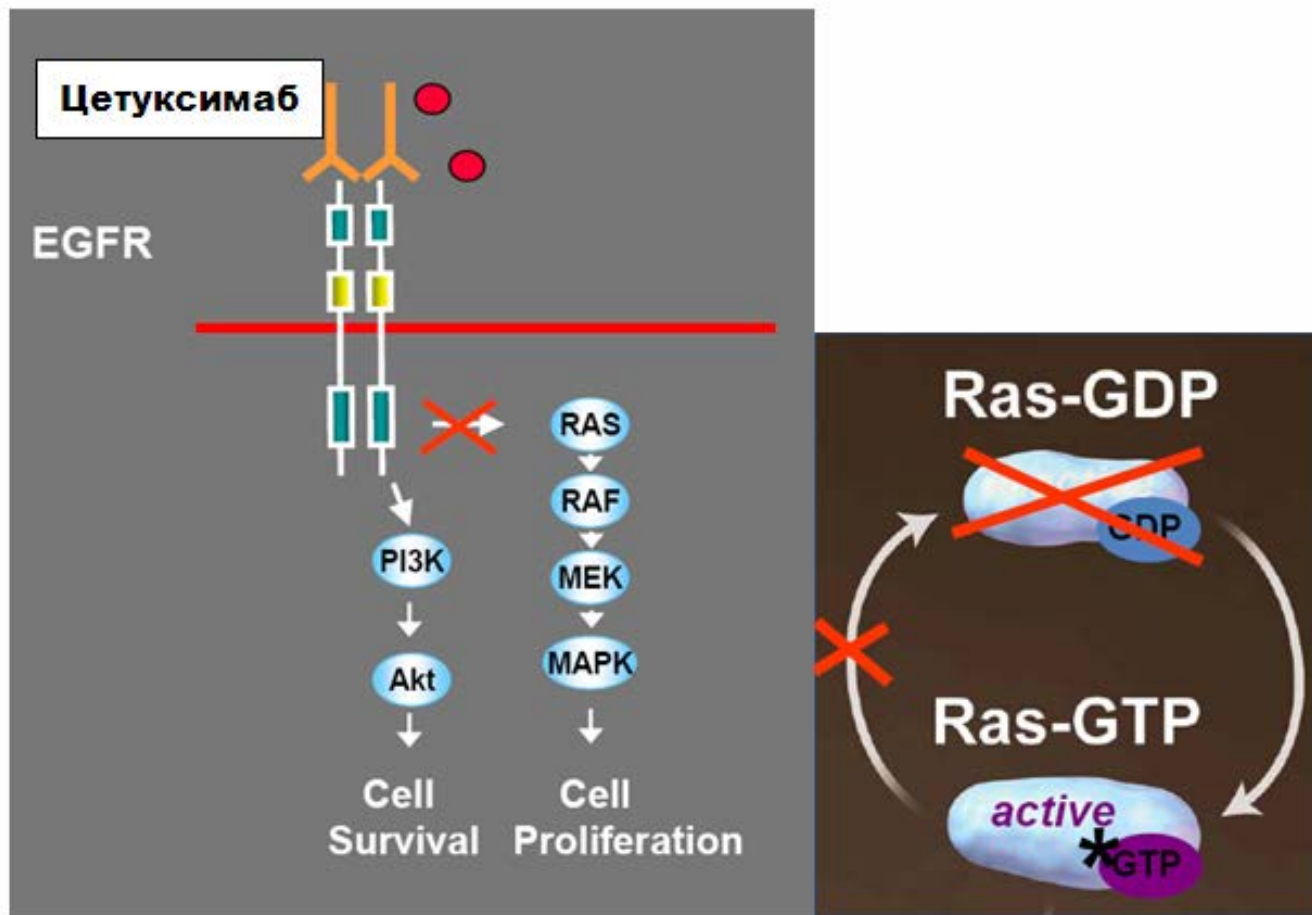
- Оценка резектабельности метастазов
- Опухолевая нагрузка
- Локализация
- Молекулярно-генетический портрет

Со стороны пациента

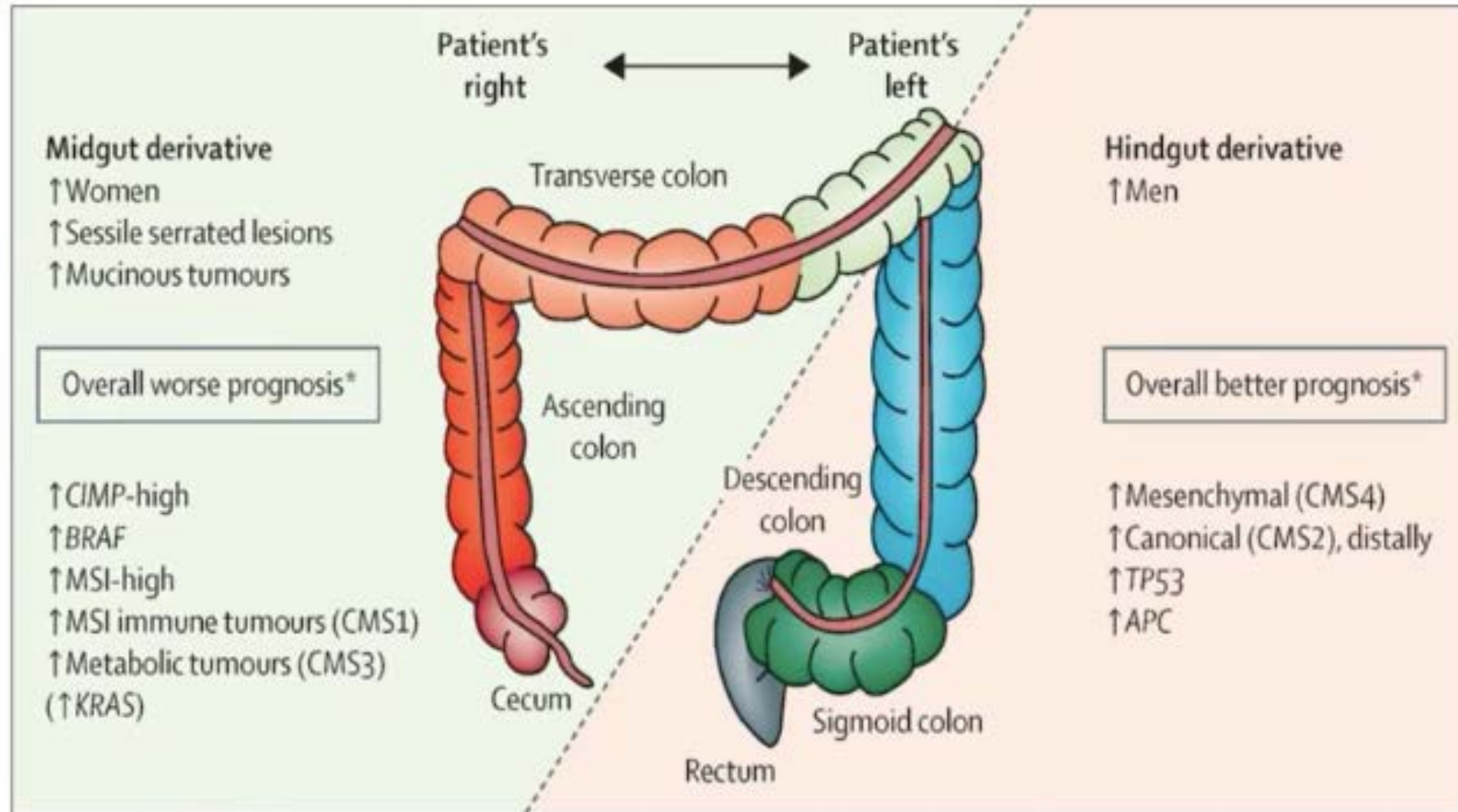
- Общее состояние (ECOG, индекс Карнавского)
- Сопутствующая патология
- Предпочтения пациента

Молекулярно-генетический подтип опухоли

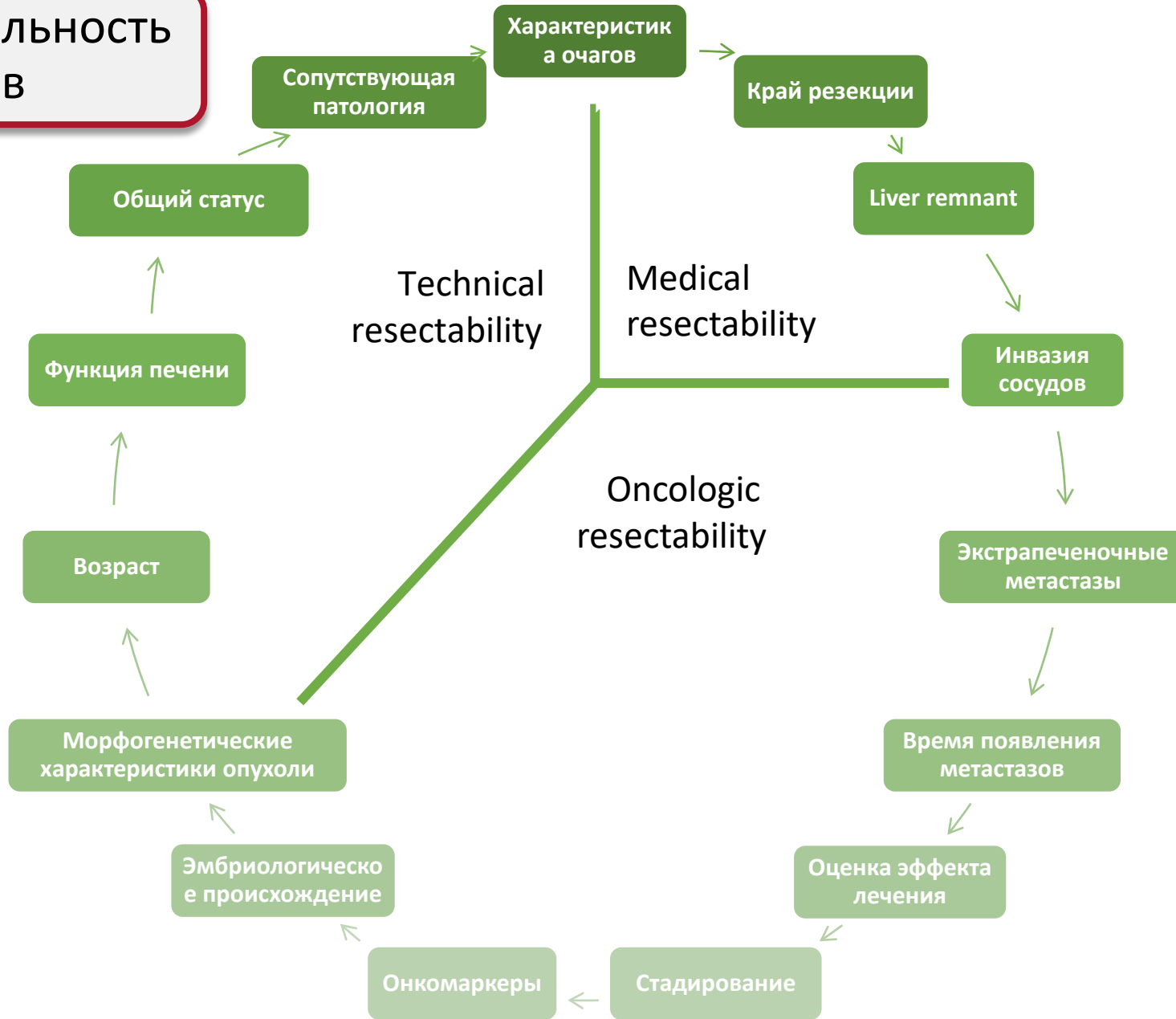
- KRAS
 - NRAS
 - BRAF
 - MSI
 - HER2 (при «диком» типе)
 - NTRK
- При отсутствии «дикий» тип



Локализация



Резектабельность метастазов



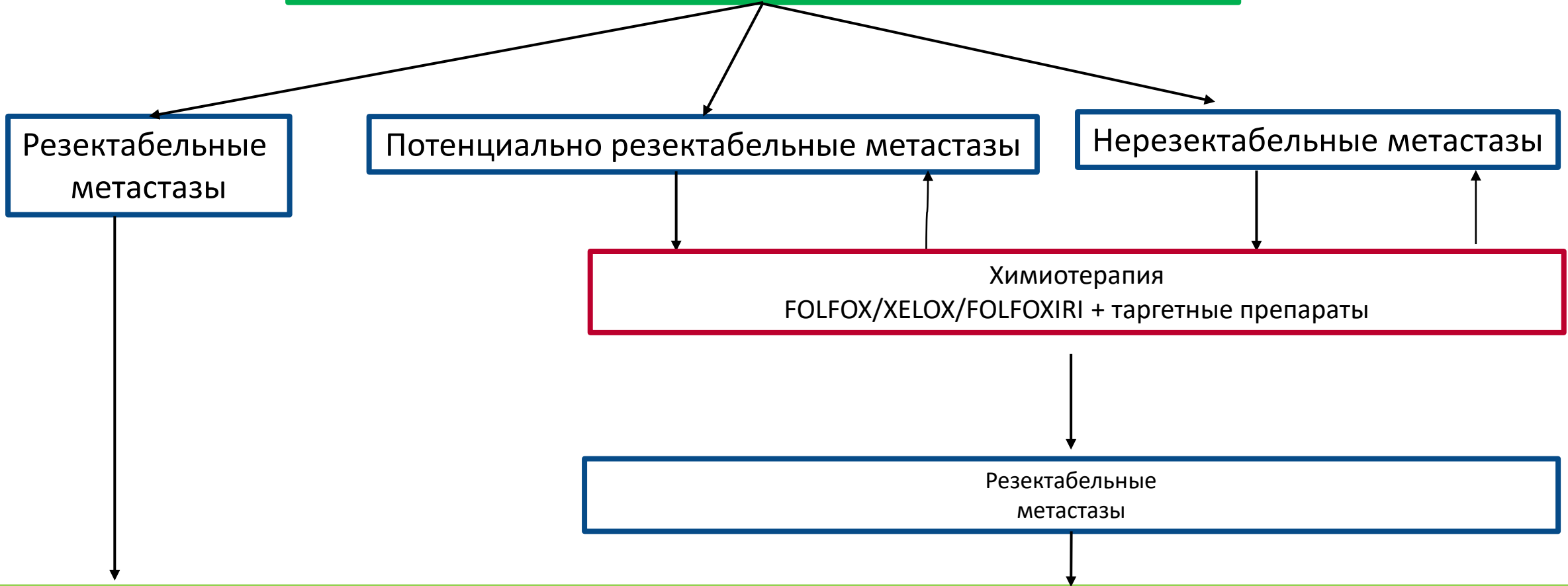
Лечение метастатического рака ободочной кишки



Решение вопроса об оперативном вмешательстве с одномоментным удалением первичной опухоли и метастазов



Лечение метастатического рака ободочной кишки



Решение вопроса об оперативном вмешательстве с одномоментным удалением первичной опухоли и метастазов

Проведение адъювантной химиотерапии суммарно продолжительностью до 6 мес

Возможности химиотерапии

Таргетные препараты

- анти-EGFR: Панитумумаб, Цетуксимаб
- анти-VGFR — бевацизумаб

Схемы химиотерапии:

- FOLFOX
- XELOX
- FOLFOXIRI

Иммунотерапия:

- Пембролизумаб
- Ниволумаб + ипилимумаб



Возможности химиотерапии

Лечение метастатического рака ободочной кишки

Правосторонняя опухоль

RAS,
BRAF

FOLFOXIRI+
бевацизумаб

Левосторонняя опухоль

Дикий тип

FOLFOX
XELOX } + антиEGFR

MSI-H или dMMR

Иммунотерапия

THE LANCET
Oncology

ARTICLES | VOLUME 36, ISSUE 13, P1336-1343, OCTOBER 01, 2015

FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study

Olivera Cremóni, MD, ¹ Felice Leupakis, PhD, ¹ Carolina Antonicelli, MD, ¹ Cristiana Lupi, BSc, ¹ Eliza Sere, PhD, ¹ Sara Lonardi, MD, et al. Show all authors · Show footnotes
Published: August 31, 2015 · DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-0484\(15\)00322-5](https://doi.org/10.1016/S1473-0484(15)00322-5)

THE LANCET
Oncology

ARTICLES | VOLUME 13, ISSUE 10, P1065-1075, SEPTEMBER 01, 2014

FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial

Prof Volker Heinemann, MD, ¹ Ludvig Fischer von Weikersthal, MD, ¹ Thomas Decker, MD, ¹ Prof Alexander Klani, MD, ¹ Ursula Vehling-Kaiser, MD, ¹ Prof Salah Eddin Al-Batran, MD, et al. Show all authors

Journal of Clinical Oncology®
An American Society of Clinical Oncology Journal

CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCR).

Alan P. Venook, Donna Niedzwiecki, Heinz-Josef Lenz, Federico Innocenti, Michelle R. Mahoney, Bert H. O'Neil...

При рецидиве — оценка резектабельности метастазов

- Около 75 % пациентов после резекции метастазов прогрессируют в течение 18 месяцев после операции
- При повторной операции — общая выживаемость не меняется
- Тактика прежняя: при потенциально резектабельных метастазах — проведение химиотерапии, оценка эффекта через 2 месяца

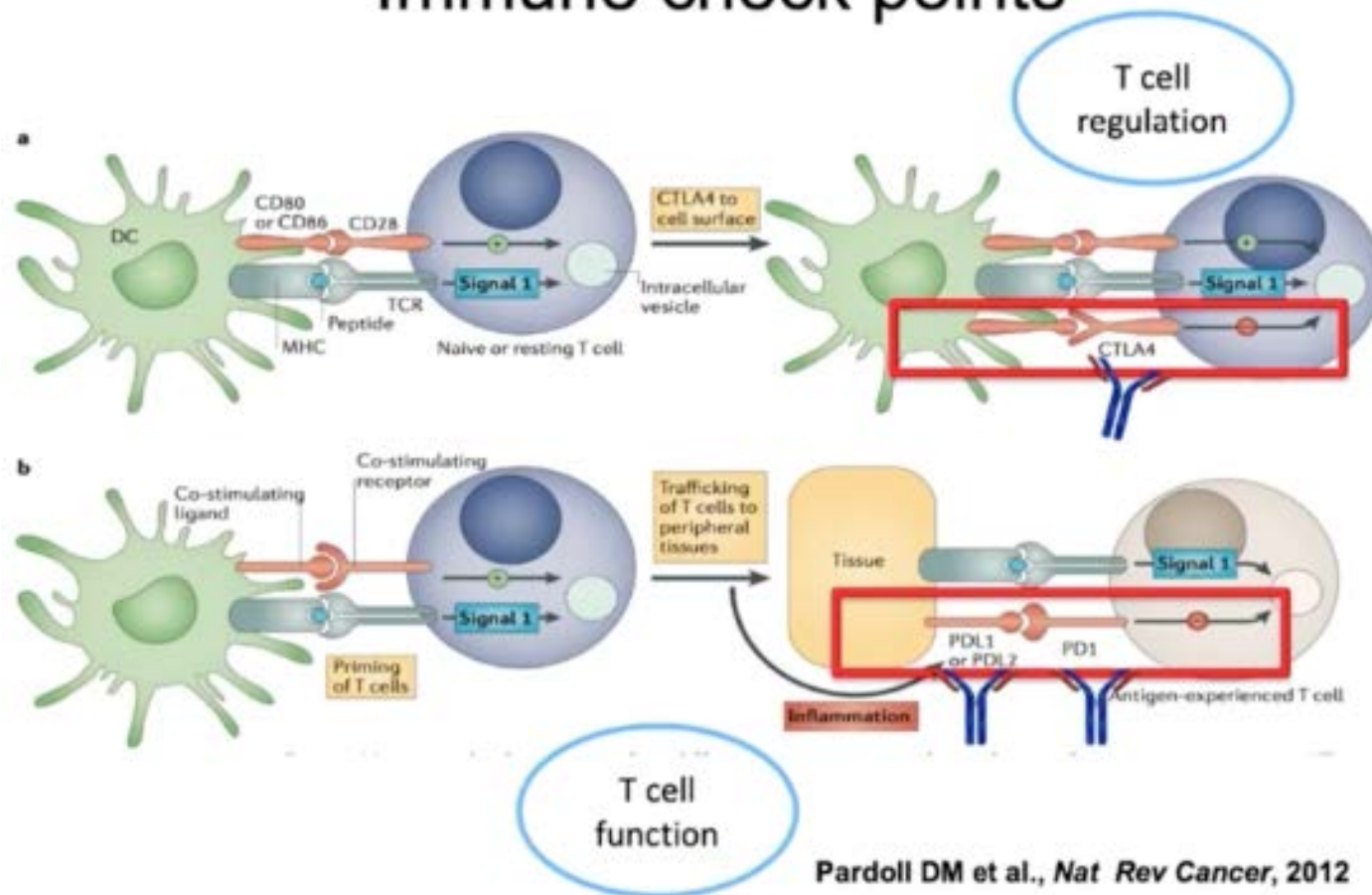
Penna C., Nordlinger B. Colorectal metastasis (liver and lung). Surg Clin North Am. 2002;82:1075-1090

Adam R. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. Ann Surg. 1997;225:51-60; discussion 60-62.

Petrowsky H. Second liver resections are safe and effective treatment for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer: a bi-institutional analysis. Ann Surg. 2002;235:863-871.

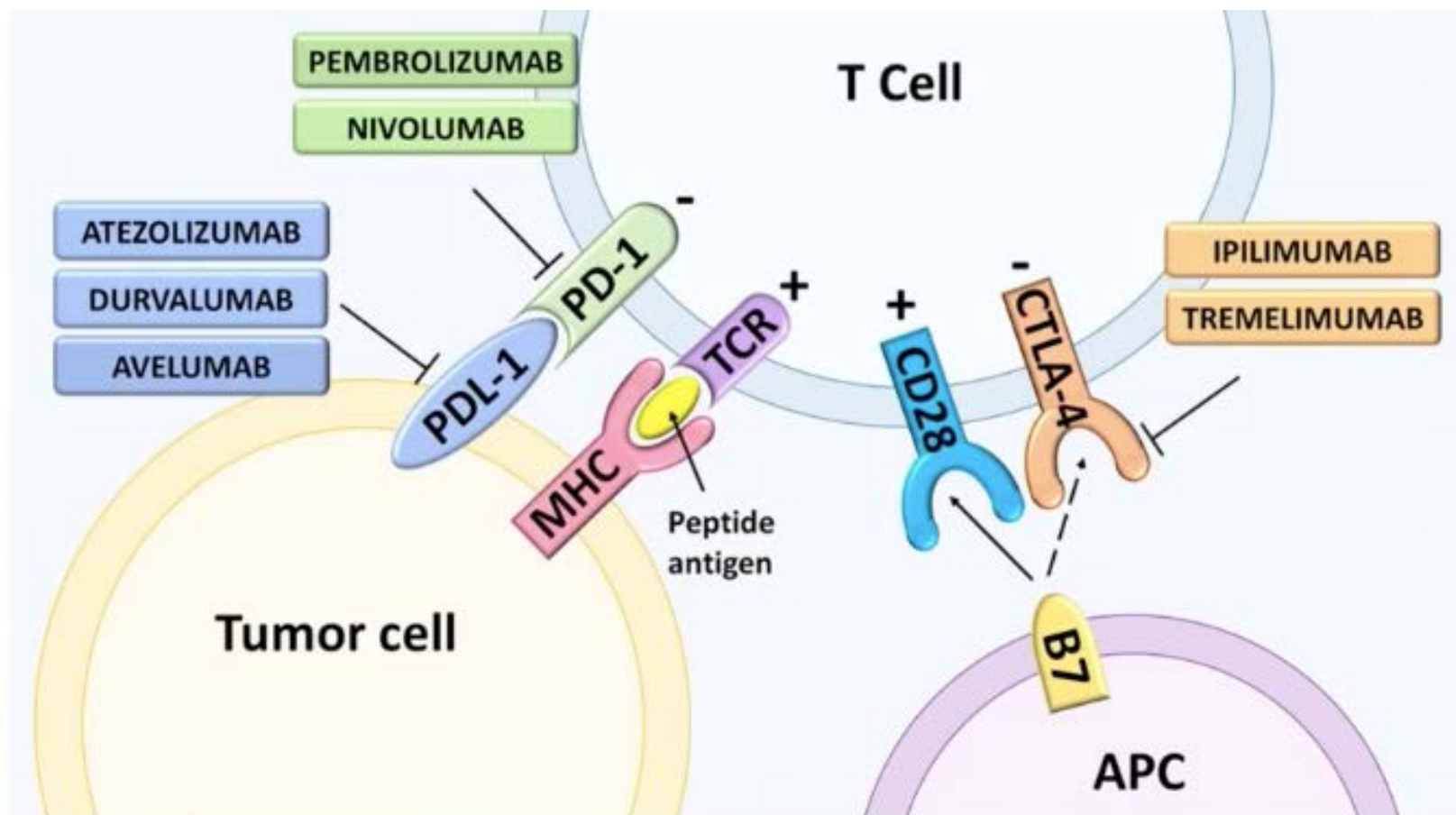
Иммунотерапия

Immune check points

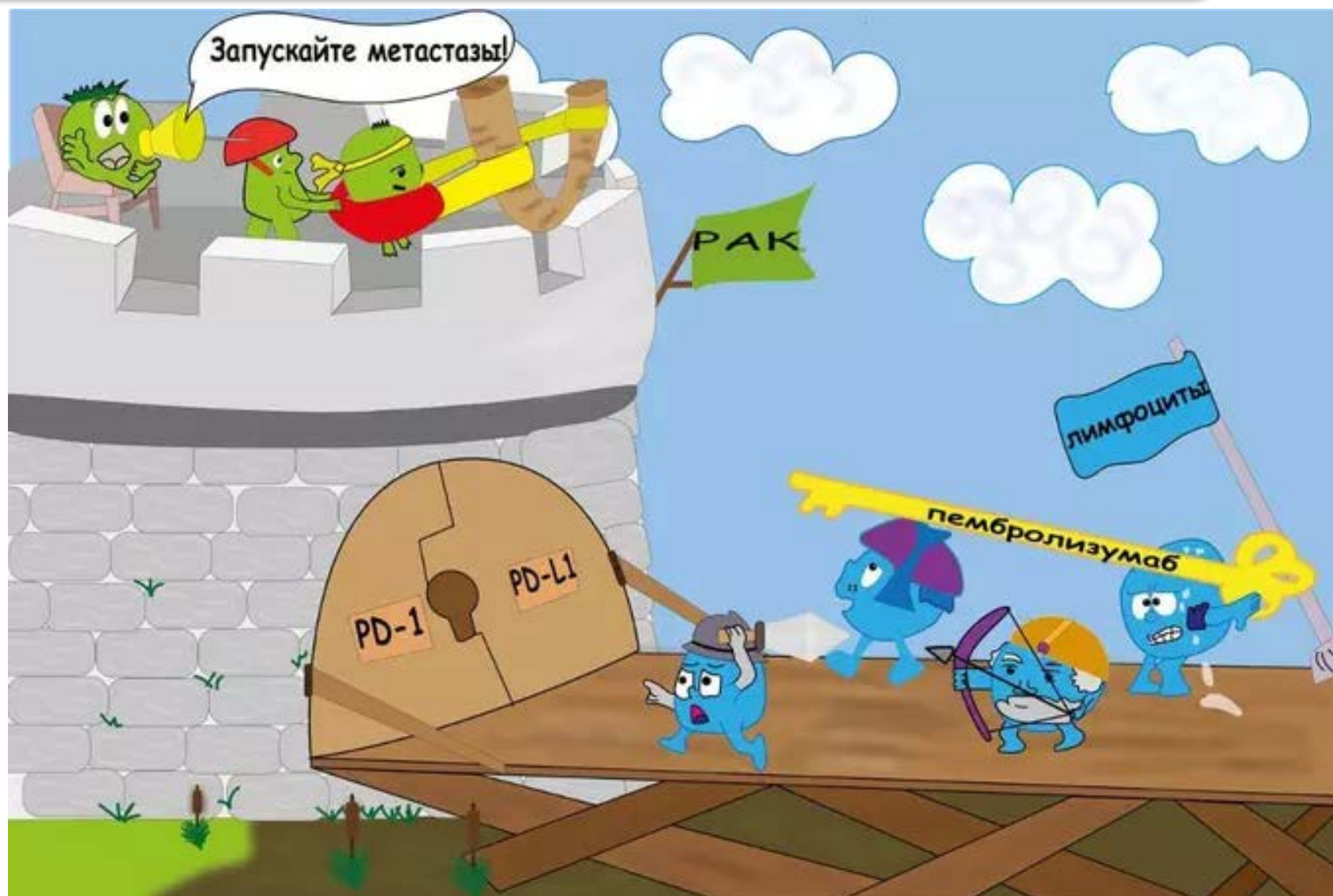


Pardoll DM et al., *Nat Rev Cancer*, 2012

Иммунотерапия



Иммунотерапия

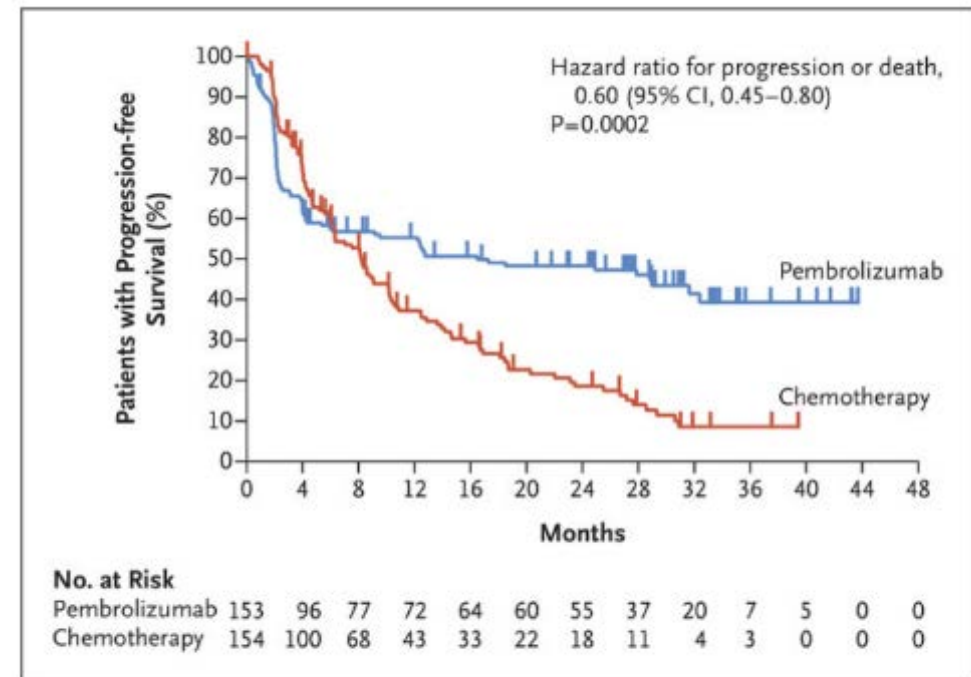


Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer

T. André, K.-K. Shiu, T.W. Kim, B.V. Jensen, L.H. Jensen, C. Punt, D. Smith, R. Garcia-Carbonero, M. Benavides, P. Gibbs, C. de la Fouchardiere, F. Rivera, E. Elez, J. Bendell, D.T. Le, T. Yoshino, E. Van Cutsem, P. Yang, M.Z.H. Farooqui, P. Marinello, and L.A. Diaz, Jr., for the KEYNOTE-177 Investigators*

KEYNOTE-177

Использование в первой линии пембролизумаба показало преимущества по сравнению с химиотерапией у пациентов с метастатическим колоректальным раком с MSI-H, d-MMR



Progression-free Survival in Patients with MSI-H–dMMR Metastatic Colorectal Cancer.

Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study

Dr Michael J Overman, MD • Ray McDermott, MD • Joseph L Leach, MD • Sara Lonardi, MD • Heinz-Josef Lenz, MD • Michael A Morse, MD • et al. Show all authors • Show footnotes

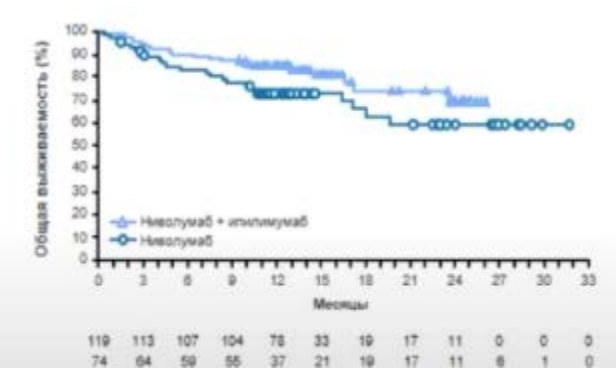
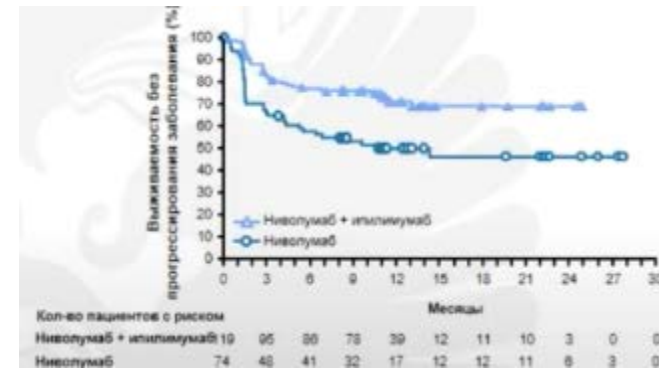
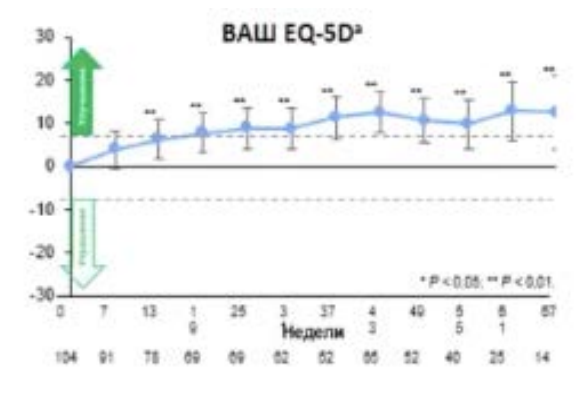
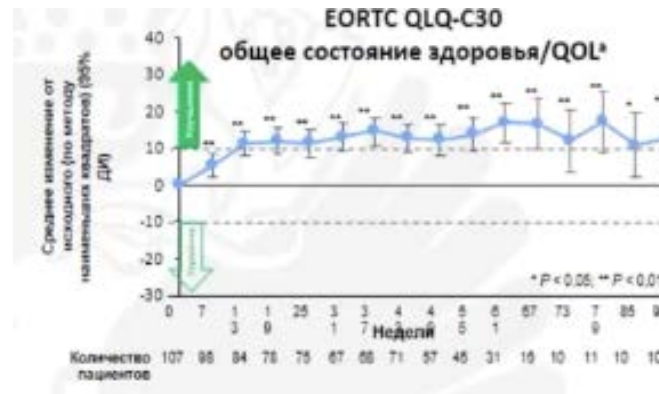
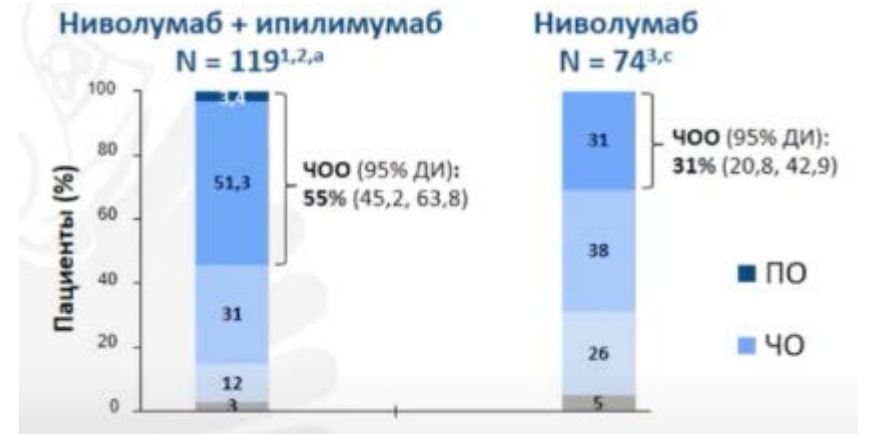
Ниволумаб+ ипилимумаб при MSI-H

Двойная иммунотерапия показала значительное увеличение общей выживаемости и максимальную эффективность независимо от мутаций BRAF, KRAS и уровня PD-L1 экспрессии

Продемонстрировала быстрые, устойчивые и длительные ответы ЧОО

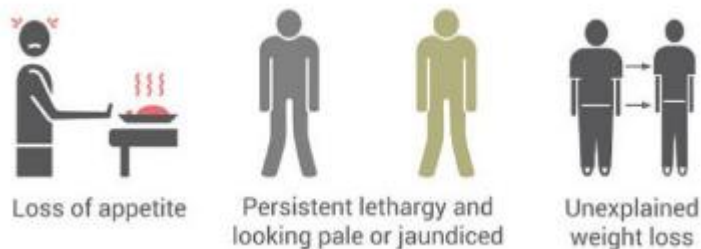
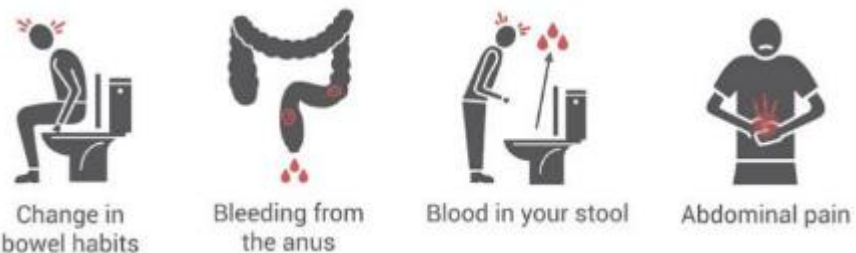
Контроль над заболеванием достигнут у 81% пациентов

Медиана длительности не была достигнута
Комбинация характеризуется управляемым профилем безопасности



Что сделать, чтобы не пропустить колоректальный рак

Есть симптомы колоректального рака



Нет симптомов

Колоноскопия в экспертном центре

После 45 лет



СПАСИБО
ВСЕМ
СПАСИБО
ВСЕМ
СПАСИБО
ВСЕМ

КОНТАКТЫ



@doctor.ros



<https://dr-pavlov.ru/>



Онкоцентр на Фонтанке

К
О
Н
Т
А
К
Т
Ы
К
О
Н
Т
А
К
Т
Ы