

Рак прямой кишки

Рак прямой кишки и колоректальный рак (КРР). Рак прямой кишки выведен в отдельную нозологическую единицу, тем не менее, многие его аспекты пересекаются с раком ободочной кишки, поэтому в клинической практике часто говорят о колоректальном раке.

Статистика рака прямой кишки:

- Ежегодно в мире выявляется около 800 тысяч новых случаев колоректального рака и 440 тысяч смертей от него
- Высокая частота РПК наблюдается в западных и индустриально развитых странах, низкая – в странах Азии, Африки.
- Рак толстой кишки занимает третье место в структуре смертности от злокачественных новообразований у мужчин и женщин
- Доля РПК составляет 5,3% у мужчин и 4,4% у женщин в структуре заболеваемости злокачественными опухолями
- Доля рака анального канала 2-3% среди РТК
- Частота – 1 случай на 100000 населения

Факторы риска развития РТК. Представлены ниже, в порядке их значимости.

- Питание;
- Наследственно-генетические факторы (от 18 до 35% всех случаев РТК имеет наследственное происхождение, известно, что частота РТК среди родственников 1 степени родства достигает 9%);
- Полипы и полипоз ТК;
- Хронические воспалительные заболевания ТК;
- Контакт с канцерогенами внешней среды, проф. вредность, и тд.

Питание является одним из самых значимых факторов, повышающих или понижающих риск КРР. Показано, что избыточное потребление животного жира повышает риск развития КРР, поскольку:

- Является источником свободных радикалов (образуются в результате окисления ненасыщенных соединений жира → нарушение снабжения клеток кислородом → повреждение клеток канцерогенами)
- Повышает выработку вторичных желчных кислот, (являются преканцерогенами, Na и K соли □ pH просвета кишки)
- Насыщенные жирные кислоты повышают количество фокусов в клетке для воздействия онкогенов
- Жирные кислоты повышают бактериальную активность в ТК, усиливая процессы брожения

Питание также может выступить как фактор, снижающий риск КРР. Показано, что достаточное и регулярное употребление пищевых волокон снижает риск развития КРР. Пищевыми волокнами являются: пектин, клетчатка, полуклетчатка, клейковина, лигнин, слизи. Ускоряют прохождение по кишечнику кала, удаляют канцерогены (за 50 лет по кишечнику проходит 1,5 кг канцерогенов), снижают уровень желчных кислот, холестерина, ферментную бактериальную активность, уровень эстрогенов в крови, тканевой уровень эпидермального фактора роста.

Достаточное и регулярное употребление микроэлементов и витаминов снижает риск развития КРР. Из микроэлементов надо отметить:

- Кальций – переводит желчные и свободные жирные кислоты в нерастворимые соли

- Селен – антиоксидант (нейтрализует свободные радикалы, обеспечивая защиту ДНК)
- Калий – высокий внутриклеточный уровень ↓ риск РТК, низкий уровень □ ↑ риск РКТ (ожирение, алкоголизм)

Витамины:

- С – блокирует образование нитросоединений
- А(β-каротин) – антиоксидант
- Фолиевая кислота – в очагах дисплазии кишечного эпителия наблюдается локальный ее дефицит.

Полипы толстой и прямой кишки могут малигнизироваться, поэтому считаются факультативным или облигатным предраком. Классификация полипов толстой кишки:

Генез – Врожденные, Приобретенные. Распространенность – Одиночные, Множественные, Полипоз. Морфология полипов – Аденоматозные полипы или аденомы, Ювенильные, Гиперпластические. Наибольшую опасность в плане малигнизации представляют аденоматозные полипы. Среди аденом выделяют тубулярную, тубуло-ворсинчатую и ворсинчатую формы. Показано, что ворсинчатая аденома размерами более 2см малигнизируется вероятностью более 50%.

Следовательно, практически все полипы, которые выявляются при колоноскопии, подлежат эндоскопической полипэктомии.

Наследственные формы КРР. В настоящее время считают, что доля наследственного рака толстой кишки в общей популяции больных составляет до 35%. От этого количества у 30% больных рак диагностируется вне рамок какого-либо наследственного синдрома, у 5% - в рамках наследственных синдромов.

Говоря о наследственном КРР мы выделяем две основные формы: развивающийся на фоне наследственного полипоза и неполипозный наследственный рак.

Среди наследственных полипозов, приводящих к развитию КРР, чаще встречается заболевание семейный аденоматозный полипоз (синдром АРС – adenomatous poliposis coli). Аутомно-доминантное наследственное заболевание. В 70% случаев поражаются дистальные отделы толстой кишки, прямая кишка интактна в 10% случаев. При отсутствии своевременного хирургического лечения, к 40 годам у 90-100% больных развивается КРР. Семейный аденоматозный полипоз возникает в результате мутаций в гене АРС, нередко сочетается с другими опухолями: остеомы костей (Синдром Гарднера), абдоминальным фиброматозом и тд.

Другие формы полипоза толстой кишки- синдром Турко, синдром Пейтца-Еггерса-Турена, ювенильный полипоз – малигнизируются реже.

Другая форма наследственного КРР – синдром наследственного неполипозного колоректального рака (ННКРР, или Lynch синдром). Является результатом герминальных мутаций генов системы репарации ДНК (гены MSH2, MLH1, PMS2, MSH3, MSH6 и MLH3). Лабораторный маркер синдрома Линча – микросателлитная нестабильность ДНК опухоли (MSI). Клинически наследственный неполипозный колоректальный рак характеризуется:

- Ранним развитием опухоли (до 45 лет)
- Наличием близких родственников, страдающих РТК при отсутствии полипоза

- > 70 % поражением проксимального отдела ТК
- Преобладанием синхронных и метасинхронных форм
- Другими синхронными или метасинхронными опухолями: карциномы сальных желез, кератоакантомы и тд. Список злокачественных опухолей, встречающихся при синдроме Линча, достаточно велик (уротелиальный, аденокарциномный рак, рак желудка и тд).
- Наличием родственников (до 45 лет) страдающих карциномой эндометрия.

Другими, менее значимыми, факторами риска развития КРР являются хр. Воспалительные заболевания, например болезнь Крона и хронический парапроктит.

Факторы риска развития рака анального канала:

- HPV инфекция
- Курение
- ВИЧ инфекция
- Иммуносупрессия (приобретенная – ВИЧ, лекарственная)
- болезни передающиеся половым путем

Профилактика РТК

- Оптимальная калорийность питания
- Ограничение потребления жиров и белков
- Достаточное поступление витаминов, микроэлементов, балластных веществ (пищевые волокна)
- Профилактика запоров
- Отказ от курения
- Ограничить употребление алкоголя
- Прием аспирина
- Колоноскопия с удалением полипов
- Вакцинация против HPV инфекции

Патогенез РПК. Молекулярный карциногенез – многоэтапный процесс, требующий накопления наследственных и приобретенных генетических аберраций. Этапы развития рака включают появление дисплазии в неизмененной слизистой с последующим развитием карциномы *in situ* и инвазивного рака, инициируются мутациями генов APC, *kras*, DCC, p53 и других.

Гистологические формы РПК

Как правило, КРР имеет строение аденокарциномы (высокодифференцированная, умереннодифференцированная, низкодифференцированная). Другие формы рака встречаются редко.

Рак анального канала имеет строение плоскоклеточного рака.

Классификация РПК по системе TNM

- Т – первичная опухоль
- T_x – недостаточно данных для оценки первичной опухоли
- T₀ – первичная опухоль не определяется
- T_{is} – интраэпителиальная или с инвазией слизистой оболочки
- T₁ – инфильтрирует стенку кишки до подслизистой
- T₂ – инфильтрирует мышечный слой стенки кишки
- T₃ – прорастает все слои стенки кишки с распространением в параректальную клетчатку, без поражения соседних органов. Для опухолей, расположенных в верхнеампулярном и

ректосигмоидном отделах прямой кишки (покрытых брюшиной), символ T3 характеризует распространение опухоли до субсерозы

T4 – опухоль прорастает в окружающие органы и ткани или серозную оболочку при локализации в верхнеампулярном и ректосигмоидном отделах прямой кишки (покрытых брюшиной)

●N – регионарные лимфатические узлы (околободочные и околопрямокишечные, вдоль подвздошной, правой, средней, левой толстокишечных артерий, нижней брыжеечной, верхней прямокишечной, внутренней подвздошной артерий)

Nx – недостаточно данных для оценки регионарных лимфоузлов

N0 – нет признаков метастатического поражения

N1 – метастазы в 1-3 регионарных лимфатических узла

N2 – метастазы в 4 и более регионарных лимфатических узла

●M – отдаленные метастазы

Mx – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 – нет признаков отдаленных метастазов

M1 – имеются отдаленные метастазы

●G – гистопатологическая дифференцировка

Gx – не может быть установлена

G1 – высокая степень дифференцировки

G2 – средняя степень дифференцировки

G3 – низкая степень дифференцировки

G4 – недифференцированные опухоли

Метастазы чаще всего выявляются в печени, по брюшине, легких, костях.

В зарубежной литературе нередко применяется классификация РТК по Dukes' (1932), которая однако в настоящее время считается устаревшей и заменена классификацией TNM.

- Стадия А - T1-2 No Mo
- Стадия В – T3-4 No Mo
- Стадия С – любая Т N1-2 Mo
- Стадия D – любая Т, любая N M1

Стадия Dukes' В больше коррелирует с T3NoMo и меньше с T4NoMo. Классификация не позволяет учитывать информацию, полученную в процессе операции, крайне разнородна категория С, в которую попадают пациенты различных прогностических групп.

Клиника РПК.

Частота расположения опухоли в различных отделах ободочной кишки

- Правая половина – 25-30%
- Поперечно-ободочная кишка – 2-8%
- Левая половина – 8-11%
- Сигмовидная кишка – 55-65%

Ведущие симптомы рака ободочной кишки в зависимости от локализации опухоли.

Рак правой половины ободочной кишки часто проявляется следующими симптомами:

- Боли в животе
- Нарушение общего состояния больного (токсико-анемический синдром)
- Наличие пальпируемой опухоли в животе

Рак левой половины ободочной кишки часто проявляется следующими симптомами:

- Кишечные расстройства (запоры, поносы, их чередование, вздутие живота)
- Нарушение кишечной проходимости
- Патологические выделения

Частота поражения различных отделов прямой кишки:

- Нижнеампулярный – 21-29%
- Среднеампулярный – 23-33%
- Верхнеампулярный – 22-25%
- Ректосигмоидный – 7-9%
- Поражение всей ампулы – 5-9%
- Анальный канал - 1- 6%

Классификация рака анального канала по локализации опухоли:

- Анальный канал
- Перианальное поражение
- Рак кожи промежности

Клиническая картина рака прямой кишки. Бессимптомное течение РПК встречается не более чем у 2-2,5% больных. Характерными симптомами являются:

Боли

- 60-70% больных (у 15% связана с актом дефекации)
- зависит от локализации и размеров опухоли
- При локализации в верхне-ампулярном и ректосигмоидном отделе – непостоянные, схваткообразные, внизу живота

Патологические выделения

- Кровотечения чаще наблюдаются при экзофитных опухолях
- В дальнейшем присоединяются гной, распадающиеся опухолевые массы («мясные помои»)

Расстройства функции кишечника

- 75% - чувство неполного опорожнения, инородного тела
- запоры(40%), тенезмы(40%) (стул в виде «ректального плевка»)

Анемия – 6-40%

Похудание – 40-50%, иногда единственный повод для обращения к врачу.

Осложнения рака прямой кишки часто сопровождают его клиническое течение. Прослежено было 104 больных РПК, не подвергавшиеся радикальному лечению и выявлено, что

- 51(49%) – умерли от прогрессирования РПК
- 53(51%) – умерли от осложнений РПК
- 23,6% - гнойно-воспалительные осложнения
- 9,6% - тромбоэмболия
- 10,7% - кишечная непроходимость.

Оценка распространенности КРР (диагностика).

Первичная опухоль оценивается с помощью следующих методов исследования:

- Эндоскопические методы (ректороманоскопия, колоноскопия)
- Рентгенологические методы (ирригоскопия), позволяет исследовать вышележащие отделы кишки при опухолевом стенозе, когда эндокопия невозможна.
- ЭндоУЗИ

Регионарные лимфоузлы оцениваются с помощью следующих методов исследования

- УЗИ
- КТ, МРТ
- ЭндоУЗИ

Оценка отдаленного метастазирования в зависимости от локализации проводится с помощью

- Печень – КТ, МРТ
- Легкие – КТ
- ПЭТ

Опухолевые маркеры при РПК (СА19.9 и РЭА)

- Повышается в 30-40%
- Нормализуется после радикальной операции
- Высокий уровень после операции ассоциирован с риском прогрессирования (>15мг/мл)
- Уровень может впервые подняться при прогрессировании после операции

РПК имеет высокий потенциал лимфогенного метастазирования. Вероятность поражения лимфоузлов при опухолях T1 составляет 10%, при T2 – 25%, при T3 – 45%.

Методы лечение рака прямой кишки

- Хирургическое вмешательство – при локализованных формах заболевания
- Комбинированное лечение (с предоперационной химио- или химиолучевой терапией) – при местнораспространенных опухолях
- Химиотерапия при диссеминированных формах
- Паллиативные вмешательства для устранения кишечной непроходимости: формирование колостомы, имплантация стентов в просвет кишки

История развития хирургического метода лечения РТК

- Lisfranc(1826) – ампутация прямой кишки из промежностного доступа с подшиванием слизистой к краям раны
- Kraske(1885) – резекция прямой кишки из промежностно -крестцового доступа (с резекций крестца и копчика)
- Quenu(1886)-Miles(1908) – обоснование методики БПЭ
- Billroth(1879) – резекция кишки с ушиванием и погружением в брюшную полость периферического участка, центральный конец выведен в лапаротомную рану
- Marschall(1882) –резекция + колостома в левой подвздошной области
- Mikulicz(1903) – резекция кишки + двустольная колостома
- Hartmann(1920) – резекция сигмовидной кишки с ушиванием и погружением под брюшину дистального участка + колостома
- Babcock(1939) – низведение (протягивание) мобилизованной ТК через сфинктер с отсечением избытка через 10 дней (брюшно-анальная резекция)
- Л.М.Нисневич(1947) – демукозация слизистой заднепроходного канала
- Dixon(1940) – чрезбрюшная (передняя) резекция прямой кишки
- Астафьев Г.В.соав.(1957) – первый в мире аппарат для механического шва кишок (СК) (Каншин Н.Н.соав.1975 – аппарат компрессионного анастомоза - АКА)

Доступы хирургических вмешательств при РПК:

- Резекция ПК промежностным доступом – в настоящее время не применяется
- Передняя резекция прямой кишки (лапаротомным доступом)

- Резекция прямой кишки комбинированным доступом – лапаротомным и промежностным
- Трансанальное иссечение опухоли (имеет строгие показания)

Виды операций при раке прямой кишки:

- Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки
- Чрезбрюшная (передняя) резекция прямой кишки
- Брюшно-анальная резекция прямой кишки
- Операция Hartmann
- Экономные операции – при размерах опухоли 1-4 см, расположенных на расстоянии 3-10 см от заднего прохода (трансанальное иссечение, криодеструкция, эндоскопическая коагуляция)

Рак верхнеампулярного отдела. При этой локализации чаще выполняют низкую переднюю резекцию прямой кишки. «Низкие» анастомозы как правило формируются с помощью циркулярных сшивающих аппаратов. Когда резекцию кишки заканчивают без анастомоза, с выведением стомы, операция называется обструктивная резекция (операция Гартмана). Она часто выполняется в общехирургических клиниках, когда больных оперируют по экстренным показаниям при кишечной непроходимости. Выведение стомы и не формирование анастомоза снижает риск операции. В дальнейшем возможно повторное вмешательство, восстановление непрерывности кишки.

Рак средне-нижеампулярного отдела. Операцией выбора является брюшно-анальная резекция прямой кишки. Удаляется вся прямая кишка со сохранением анального канала и наружного сфинктера, нисходящая кишка низводится, формируется коло-анальный анастомоз.

Сохранение сфинктера позволяет избежать постоянной стомы и безусловно повышает качество жизни больных. Однако операции, при которых прямая кишка пересекается на расстоянии 5см и менее над анусом, из-за утраты функции ампулы могут привести к «синдрому низкой передней резекции», которая проявляется следующими признаками:

- Частые (до 6 раз в сутки) акты дефекации
- Многомоментное, длительное, неполное опорожнение кишечника
- Императивные позывы на дефекацию
- Явления анальной инконтиненции.

Lazorthes и Parc (1986) предложили, с целью восстановления резервуарной функции утраченной прямой кишки, создание тазового толстокишечного резервуара из двух петель низведенной кишки в форме буквы «J».

При раке нижеампулярного отдела и анального канала приходится выполнять брюшно-промежностную резекцию (экстирпацию) прямой кишки. Удаляется вся прямая кишка с анусом из лапаротомного и промежностного доступов, выводят концевую колостому, промежность ушивают наглухо.

Выбор метода хирургического лечения больных раком прямой кишки

- Чрезбрюшная резекция прямой кишки выполняется при локализации опухоли не ниже 8 см от анального кольца
- Брюшно-анальная резекция прямой кишки с демукозацией слизистой анального канала и формированием колоанального анастомоза могут осуществляться у

больных с локализацией опухоли на расстоянии 6 см и выше от аноректальной линии

- Операция Hartmann выполняется у пациентов пожилого и старческого возраста, с сопутствующей патологией, при наличии непроходимости, распадающейся опухоли, отдаленных метастазов с локализацией процесса не ниже 8 см от ануса
- Брюшно-промежностная экстирпация ПК выполняется при локализации опухоли в анальном канале, при нижнеампулярных раках, а также при возникновении интраоперационных осложнений.

Крайне важный аспект и обязательный компонент хирургии РПК – лимфаденэктомия. Пути лимфогенного метастазирования при РПК:

- Восходящий путь метастазирования (60%)
 - N1 – вдоль верхней прямокишечной артерии (22-51%)
 - N2 – по ходу основного ствола - промежуточные (16-18%)
 - N3 – у места отхождения нижней брыжеечной артерии от аорты – главные или апикальные (3-7%)
- Латеральный путь метастазирования (8-11%)
 - N1 – вдоль верхней, средней прямых артерий (15-30%)
 - N2 – по ходу внутренней подвздошной артерии (5-9%)
 - N3 – поражение запирательных лимфоузлов (3-5%)

Мезоректумэктомия – обязательный компонент резекции прямой кишки при раке.

ТЭМ – трансанальная эндоскопическая микрохирургия – метод лечения раннего рака прямой кишки. Удаление опухоли с помощью трансанального эндоскопа, имеющего каналы для введения инструментов. Выполняется резекция слизистой оболочки – мукозэктомия. Имеет ограниченные показания, выполняется только при стадии заболевания Tis-T1N0.

Вмешательства при кишечной непроходимости. Устранение кишечной непроходимости может потребоваться при любой стадии заболевания – у больного с операбельным раком, как этап экстренной помощи; у больного метастазоносным раком, которому планируется предоперационное лечение; у пациента с диссеминированным раком как паллиативная (иногда – единственная) помощь. Кишечная непроходимость устраняется путем формирования колостомы/илеостомы или эндоскопической установки саморасширяющихся стентов. Первый способ обеспечивает более стабильный и долговечный результат, но более низкое качество жизни по сравнению с установкой стента.

Комбинированное лечение РПК.

Показана при местнораспространенных стадиях заболевания (T3N0, T4bN+). Предоперационная химиолучевая (лучевая) является стандартом в настоящее время и вытесняет предоперационную лучевую терапию.

При стадии T3N1 5-летняя выживаемость после комбинированного лечения увеличивается от 25-30 до 50% по сравнению с чисто хирургическим лечением.

Адьювантная химиотерапия проводится после операции. Показаниями являются:

- После радикальной операции, когда выявляется поражение регионарных лимфоузлов.
- После операции в неспециализированном учреждении, когда удалено недостаточное количество узлов и точно установить стадию заболевания невозможно.

Лечение метастатического КРР: выбор метода зависит от распространенности и локализации метастазов.

РПК с метастазами в печени (резектабельные):

Проводится предоперационная ХТ, далее – одномоментная (или двухэтапная) резекция прямой кишки и резекция печени. После радикальной резекции 5-летняя выживаемость составляет 14-28%.

Резекция печени выполняется также по поводу метасинхронных метастазов РТК. 5-летняя выживаемость больных составляет 25-45%.

При нерезектабельных метастазах в печени или диссеминированных формах заболевания проводится:

Химиотерапия. Препараты платины (оксалиплатин), фтор-пиримидины (5-фторурацил, капецитабин), ингибиторы топоизомеразы (иринотекан);

таргетная терапия, как правило в сочетании с химиотерапией: ингибиторы ангиогенеза (бевацизумаб), EGFR (цетуксимаб, панитумумаб) – неэффективна при мутациях Kras.

Медиана жизни больных с диссеминированным РПК в настоящее время составляет более 12мес.