

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. каф.: дмн., проф. Зуков Р.А.

Реферат

На тему: «Колоректальный рак»

Выполнил:

врач-ординатор 2-го года обучения
кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ПО
Коновалов М.О.

доц. Зуков Р.А. (Зуков Р.А.)

г. Красноярск, 2021 год

Оглавление

Введение	3
Эпидемиология	3
Патогенез	5
Диагностика	6
Лечение	8
Качество жизни пациента во время и после лечения.....	14
Список литературы.	16

Введение

Колоректальный рак занимает четвертое место по смертности от онкологических заболеваний в мире — каждый год от заболевания умирает примерно 900 000 пациентов. Помимо увеличения продолжительности жизни, характера питания в странах с высоким уровнем достатка на риск развития патологии влияют неблагоприятные факторы риска: ожирение, гиподинамия, курение. Результаты последних исследований позволили расширить варианты лечения местных и распространенных форм заболевания, а также помогли разработать персонализированные подходы к терапии. Лечение колоректального рака основывается на эндоскопической или хирургической резекции опухоли, предоперационной лучевой и системной терапии, обширных операциях при местнораспространенных и метастатических формах, местной абляционной терапии метастазов и паллиативной химиотерапии, а также таргетной терапии и иммунотерапии. Несмотря на то, что перечисленные варианты лечения удвоили общую выживаемость на поздних стадиях до 3 лет, выживаемость у пациентов с неметастатической формой заболевания по-прежнему сохраняется на существенно высшем уровне. В случае колоректального рака важно развивать скрининговые программы, направленные на повышение качества ранней диагностики, снижение заболеваемости и смертности от колоректального рака, так как болезнь сейчас чаще выявляется на поздних стадиях.

Эпидемиология

Колоректальный рак составляет примерно 10% всех впервые диагностированных онкологических заболеваний. В структуре заболеваемости злокачественными опухолями он занимает второе место у женщин и третье у мужчин. Эти показатели различаются между странами и зависят от уровня экономического развития. Интересно, что наибольшая заболеваемость наблюдается в более развитых странах. В связи с тем, что встречаемость колоректального рака в мире растет, к 2035 году ожидается около 2,5 млн новых случаев.

Показатель заболеваемости снижается только в высокоразвитых странах. В первую очередь это связано с национальными программами скрининга и распространенностью колоноскопии. Большую роль играет изменение образа жизни и рациона питания.

В мире наблюдается быстрый рост числа молодых пациентов (до 50 лет) с колоректальным раком, особенно с поражением прямой кишки и левых отделов толстой кишки.

Наследственная предрасположенность, образ жизни, ожирение и экологические факторы могут играть определенную роль, однако точные причины этой тенденции не известны.

Факторы риска

В эпидемиологических исследованиях наблюдается стойкая корреляция между мужским полом, пожилым возрастом и количеством случаев заболевания. На развитие колоректального рака влияют наследственность и экология (рис. 2). У 10-20% больных выявлены случаи колоректального рака в семье. Эта корреляция сильно зависит от количества больных родственников и возраста выявления у них патологии. Близнецовые и семейные исследования показали, что наследование колоректального рака наблюдается в 12-35% всех случаев заболевания. Несмотря на то, что известны некоторые гены (однонуклеотидные полиморфизмы), повышающие риск развития колоректального рака, наследственный фактор остается до конца не изученным. Примерно 5-7% пациентов с раком толстой кишки имеют диагностированный синдром наследственного колоректального рака.

Постановка правильного диагноза важна, так как она позволяет подобрать оптимальные способы профилактики и раннего выявления опухолей у родственников из группы риска. К группе риска относят пациентов с длительно текущими воспалительными заболеваниями кишечника, пациентов с выявленным колоректальным раком или аденомой в прошлом. Все они требуют постоянного медицинского наблюдения у онколога.

Синдромы наследственного колоректального рака делят на неполипозные (синдром Линча и семейный колоректальный рак) и полипозные. Последние чаще всего выявляются на ранних стадиях из-за большого количества полипов. Для постановки правильного диагноза важно установить тип полипа. При синдроме Линча и наличии нескольких аденом их можно спутать со спорадическими поражениями. Для точного определения генетического синдрома требуется проводить молекулярный анализ опухолевой ткани. Он должен проводиться у пациентов младше 70 лет.

Синдром Линча возникает на фоне дисфункции системы репарации ошибочно спаренных нуклеотидов, что приводит к увеличению или сокращению числа микросателлитных участков в опухоли по сравнению со здоровой тканью. Это называется микросателлитной нестабильностью (MCH, MSI - microsatellite instability). MCH выявляется при молекулярном исследовании. При иммуногистохимии определяется дефицит белков системы репарации. MCH не специфичен для синдрома Линча и наблюдается в 15% спорадических колоректальных опухолей. У больных с синдромом Линча рекомендуется проводить колоноскопию с частотой 1-2 раза в год, так как возможно быстрое озлокачествление аденомы. Это особенно актуально для пациентов в возрасте от 20 до 25 лет. Кроме того, эти пациенты находятся в группе высокого риска развития опухоли эндометрия и других

злокачественных новообразований: рака тонкой кишки, желудка, яичников, почечных лоханок, мочеточника гепатобилиарной системы и др.

Известны факторы, увеличивающие риск развития колоректального рака. К ним относят курение, чрезмерное употребление алкоголя, ожирение, употребление красного мяса и мясных полуфабрикатов. Также колоректальный рак и сахарный диабет 2 типа имеют схожие факторы риска (малоподвижный образ и ожирение), поэтому люди с СД 2 типа относятся к группе повышенного риска по развитию опухолей толстого кишечника.

Исследования микробиоты прямой кишки показали, что инфекции, вызванные *Fusobacterium nucleatum* и *Bacteroides fragilis*, могут увеличивать риск развития колоректального рака.

Патогенез

Изучение заболевания показало, что в большинстве случаев колоректальный рак развивается из полипов. Данный процесс начинается с появления аномальных крипт, которые трансформируются в полипы. Прогрессия опухоли в этом случае занимает 10-15 лет. В настоящее время считается, что клеткой предшественником большинства колоректальных опухолей является стволовая клетка и клетка, подобная стволовой. В случае стволовой клетки она прогрессивно накапливает генетические и эпигенетические повреждения, которые инактивируют гены-супрессоры опухолевого роста и активируют онкогены. Механизмы, связанные со стволовыми опухолевыми клетками, активно исследуются, что позволит в дальнейшем выявить новые методы профилактики и подходы к терапии.

Выделяют два пути развития рака: традиционный путь от аденомы к аденокарциноме (может называться последовательной хромосомной нестабильностью), который встречается в 70-90% случаев заболевания, и путь зубчатой неоплазии (10-20% случаев колоректального рака). Эти пути имеют различные последовательные генетические и эпигенетические изменения.

Фенотипы хромосомной нестабильности обычно характеризуются следующими геномными событиями: иницированием APC мутации с дальнейшей активацией RAS или потерей функции TP53. Напротив, зубчатая неоплазия ассоциирована с мутацией RAS и RAF и эпигенетической нестабильностью, характеризующейся метилированием островков CpG, приводящей к микросателлитной нестабильности или стабильности рака. При дальнейших геномных исследованиях были выявлены новые мутации и фенотипические подтипы на основе присутствующих мутаций (например, присутствие полимеразы-ε или POLE мутации,

или недостаточность системы репарации (mismatch repair deficiency dMMR)), что приводит к гипермутационному фенотипу.

Молекулярный подтипы

В 2014 на основе исследования экспрессии генов в колоректальном раке, его разделили на 4 молекулярных подтипа (consensus molecular subtypes, CMS 1-4). Генетические изменения уникальны для каждого CMS: MCH иммунный (CMS1), канонический (CMS2), метаболический (CMS3) и мезенхимальный (CMS4). Правосторонние поражения наиболее часто представлены иммунным и метаболическим типом. Одностороннее поражение и мутационный статус (RAF или RAS) являются факторами, которые учитываются при выборе системного лечения, классификации CMS, а в клинических испытаниях используются как прогностический маркер.

Диагностика

Клиника. Основные симптомы заболеваний колоректальной зоны: явное или скрытое ректальное кровотечение, изменения стула, абдоминальная боль и анемия. Колоректальный рак у большинства больных протекает бессимптомно до 3-4 клинической стадии. Важно помнить, что ректальное кровотечение является распространенным симптомом доброкачественных и злокачественных поражений, поэтому необходимо определить факторы риска колоректального рака и отобрать группу пациентов, которым показано проведение колоноскопии. Лицам в возрасте от 45 лет и старше колоноскопия проводится даже при единичном случае ректального кровотечения в анамнезе. У пациентов до 45 лет учитываются дополнительные факторы риска: наличие семейного анамнеза по колоректальному раку; изменение стула; необъяснимая потеря веса; кровь, смешанная с калом.

Эндоскопия. Колоноскопия — оптимальный метод для диагностики колоректального рака. В процессе исследования врач может легко идентифицировать распространенные поражения. Но, ранний колоректальный рак может иметь вид поверхностного поражения слизистой оболочки — безобидного плоского, латерально-распространяющегося полипа. Для выявления опухоли большое значение имеет хорошая подготовка кишечника к процедуре и внимательный осмотр всей слизистой оболочки. Важно отметить, что процедура сопряжена с риском возникновения у пациента постколоноскопического колоректального рака. Указанный параметр используется для оценки качества проведения процедуры в отдалённом периоде.

Методы визуализации. КТ-колонография используется в качестве дополнительного метода визуализации для выявления полипов и колоректального рака. Например, после частичной или неинформативной колоноскопии. Методы визуализации применяются для определения местных и отдаленных поражений. При раке прямой кишки для стадирования местного распространения опухолей выполняют МРТ. Это позволяет определить дальнейшую лечебную тактику. Стадирование локальных опухолевых поражений толстой кишки очень важно, так как назначение неоадьювантной терапии потенциально может уменьшить местное распространение опухоли. Для этого может использоваться КТ, но оно обладает ограниченной точностью. Метастатическое поражение печени и легких чаще выявляются с помощью КТ, однако сейчас увеличивается роль МРТ в диагностике метастазов печени. ПЭТ-КТ используется у пациентов с множественными метастазами, однако его роль продолжает обсуждаться, так как возможно данная процедура избыточна.

Лабораторные методы исследования. Все клинические рекомендации советуют врачам определять уровень раково-эмбрионального антигена у пациентов к моменту постановки диагноза. Высокий уровень раково-эмбрионального антигена связан с худшим прогнозом, а сохранение данного маркера в послеоперационном периоде может указывать на наличие остаточной опухоли.

Морфологическое исследование. Гистологическое исследование — основа патологоанатомической классификации и стадирования опухоли. Помимо классического стадирования TNM, определения гистологического типа, степени дифференцировки и оценки лимфатической, периневральной и венозной инвазии, всё больше возрастает роль опухоль-ассоциированных маркеров (включая определение утраты одного из компонентов системы репарации неспаренных оснований ДНК (микросателлитная нестабильность, *microsatellite instability*, MSI) и «иммунную шкалу» - оценка степени иммунной инфильтрации опухоли).

Универсальное тестирование на микросателлитную нестабильность применяется не только для установления синдрома Линча, но также для определения последствий адьювантной терапии фторпиримидином и выявления лиц с метастатическим колоректальным раком, нуждающихся в иммунотерапии. Микросателлитная нестабильность определяется иммуногистохимическим методом, а в сомнительных случаях прибегают к ПЦР-диагностике. Кроме того, может быть выполнено определение мутаций RAS и RAF. Они регулируют пролиферацию, апоптоз и ангиогенез, тем самым, являясь прогностическим маркером эффективности терапии колоректального рака.

Лечение

Эндоскопическая хирургия. Колоректальный рак на ранней стадии хорошо поддается местному лечению. Частота выявления раннего рака увеличивается из-за скрининговых программ. При диагностической колоноскопии злокачественные полипы могут быть резецированы, что позволяет провести патологоанатомическую оценку распространенности опухоли: глубину подслизистой инвазии, степень дифференцировки клеток, лимфатическую инвазию. Решение об открытой операции с расширенной лимфодиссекцией во многом зависит от онкологического и операционного риска, а также от выбора пациента. Выбор объема эндоскопической операции зависит от размера опухоли, так при T1 стадии вмешательство проводится единым блоком: эндоскопическая резекция слизистой, диссекция подслизистой основы и резекция стенки кишки на всю толщину. Два последних метода следует использовать в тех случаях, когда есть подозрение на подслизистый рост образования. Оценка этого должна основываться на анализе слизистой оболочки, морфологии полипа и знании эндоскопических признаков колоректального поражения. Эти методы резекции требуют значительных технических навыков и используются в крупных центрах, имеющих опыт проведения операции. Врачи и пациенты должны понимать, что эндоскопическая резекция не гарантирует полного удаления большинства крупных полипов и T1-опухоли. Однако, в некоторых исследованиях отмечается, что эндоскопическое удаление является более безопасным и менее дорогостоящим, чем хирургическое вмешательство. К сожалению, многие пациенты с подобными новообразованиями по-прежнему направляются на открытую операцию без обсуждения эндоскопической резекции.

Открытая хирургия. Открытое хирургическое вмешательство является основным методом лечения. Качество резекции колоректального рака имеет решающее значение для выздоровления и может быть оценено с помощью объективных параметров. Исследования послеоперационных контрольных снимков показали, что качество хирургического вмешательства напрямую зависит от профессионализма хирурга. Хирургия рака толстой кишки была оптимизирована за счет техники рассечения эмбриональных слоев в пределах мезоректальной фасции — так называемая полная мезоколонэктомия. По-прежнему спорной темой является объем лимфодиссекции, поскольку нет данных, свидетельствующих в пользу обширной (D3) в сравнении с ограниченной (D2) лимфаденэктомией. Лапароскопия — стандартный метод лечения рака толстой кишки во многих странах, преимущество которой доказано в рандомизированных и популяционных исследованиях. Оперативные вмешательства по поводу рака прямой кишки достаточно трудоемкие, так как требуется сложный доступ в полость таза. Полная мезоколонэктомия является методом выбора при раке прямой кишки. Объем резекции зависит от вовлеченности в процесс сфинктерного

аппарата и близлежащих структур. Роль мультипортовой лапароскопии до сих пор обсуждается. Трансанальная малоинвазивная полная мезоректальная экцизия и роботизированная лапароскопическая тотальная мезоректумэктомия могут улучшить прогноз при раке среднего и дистального отделов прямой кишки, но эти техники требуют высокого профессионализма.

Колоректальный рак может привести к тяжелым осложнениям, требующим экстренной помощи, например кишечной непроходимости или перфорации. Для лечения кишечной непроходимости накладывается декомпрессионная колостома или проводится эндоскопическое стентирование, после чего врач определяется с дальнейшей тактикой по основному заболеванию. Решение о стентировании должно приниматься ультимативной командой, поскольку оно может ограничить последующее использование анти-VEGF препаратов из-за риска перфорации.

Лучевая терапия рака прямой кишки. Ряд исследований указывает на то, что предоперационная лучевая терапия имеет преимущества по сравнению с послеоперационным облучением, т. к. уменьшает риск местного рецидива. Важно, что абсолютное снижение риска, которое достигается предоперационным облучением, зависит от клинической стадии и качества операции. Эти данные обосновывают индивидуальный подход при использовании лучевой терапии для рака среднего и высокого риска на основе МРТ-стадирования.

Для пациентов чаще всего проводится химиолучевая терапия с дозой облучения 45-50 Гр за 25-28 фракций и использованием фторпиримидина в качестве сенситизатора для облучения. При этой схеме уменьшение опухоли наблюдается у большинства пациентов, а полный ответ наступает по крайней мере в 15-20% случаев. Обычно временной интервал, подходящий для облучения перед операцией, составляет 8-10 недель. Однако он остается предметом дискуссий.

Увеличение дозы облучения активно исследуется, в том числе при добавлении локального усиления (NCT01951521). Лучевая терапия короткими курсами (5x5 Гр) — популярная схема лечения резектабельного рака прямой кишки в Европе. Хотя исторически сложилось, что после неё проводится немедленная операция, 4-8-недельный интервал, во время которого уменьшаются размеры опухоли, является допустимой альтернативой для пациентов с местнораспространенными опухолями или при раке с малым количеством метастазов.

Возможность получения полного клинического ответа на химиолучевую терапию послужила основой для использования такого органосохраняющего подхода, как стратегия «наблюдать

и ждать». Эта стратегия основывается на отказе от радикальных операций при пристальном наблюдении за пациентом. Многие специалисты высказывали опасения по поводу надежности данной стратегии, но результаты исследований подтверждают возможность применения ее у пациентов с полным клиническим ответом. Пациенты все чаще выбирают органосохраняющее лечение, и эти явные предпочтения затрудняют проведение рандомизированных исследований. Если в результате интенсивного наблюдения (ректальное пальцевое исследование, МРТ и колоноскопия) за пациентом выявляют повторный рост новообразования, то органосохраняющая операция возможна. Тем не менее, пациентам следует знать о непредсказуемости рецидивов при выжидательной тактике, а также о нарушении функции сохраненной прямой кишки при химиолучевой терапии.

Существует парадоксальная тенденция к применению лучевой терапии на ранней стадии рака прямой кишки. При этом в остальных случаях проводят только тотальную мезоректальную экцизию. Такой подход приводит к сохранению прямой кишки примерно в 50-60% случаев. Однако остальная часть пациентов, которая в конечном счете нуждается в радикальной операции, подвергается излишнему облучению.

Варианты местного лечения при наличии метастазов.

Одним из важных достижений терапии IV стадии колоректального рака является увеличение числа доступных методов местного лечения, нацеленных на долгосрочный контроль заболевания и возможное выздоровление. Технические инновации привели к возможности устранения метастазов. Хотя рандомизированные клинические исследования не подтвердили эффективность данных методик, эрадикация или абляция метастатических очагов в целом успешно используется. Хирургические операции на печени имеют низкий риск для пациента, даже при обширном поражении. Резекция метастазов печени все чаще используется у больных в рамках комбинированного подхода с химиотерапией и другими местными абляционными методами. Радиочастотная абляция — предпочтительный метод абляционной терапии печеночных очагов, который может проводиться чрескожно. Для крупных очагов или очагов, близких к сосудам, хорошей альтернативой могут быть микроволновая абляция и стереотаксическая радиотерапия. Местное лечение метастазов в лёгких не имеет доказательств большей эффективности по сравнению с резекцией, стереотаксической лучевой терапией и радиочастотной абляцией. Перитонеальные метастазы долгое время считались неизлечимыми. Циторедуктивная хирургия и гипертермическая внутрибрюшинная химиотерапия привели к повышению выживаемости в подгруппе пациентов с ограниченным заболеванием, хотя роль гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии в дополнение к циторедуктивной хирургии не до конца ясна.

Системная терапия

Химиотерапия с использованием фторпиримидина в качестве адъювантной терапии повышает выживаемость на II стадии и III стадии рака толстой кишки (например, при раке высокого риска (T4) или низкодифференцированном раке). Несколько знаковых исследований, включая MOSAIC (Multicenter International Study of Oxaliplatin/Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer), подтвердили эффективность добавления оксалиплатина к фторпиримидину (фторурацилу или капецитабину) в качестве нового стандарта терапии. Главным недостатком применения оксалиплатина является его кумуляция с развитием сенсорной нейропатии. Наличие dMMR (биомаркер недостаточности системы репарации) при раке II стадии является хорошим прогностическим признаком. Таким пациентам не нужно проводить адъювантную терапию. Рак прямой кишки лечат аналогично, хотя значение адъювантной химиотерапии у пациентов, получавших предоперационную химиолучевую терапию, противоречиво. Другие средства, которые показывают хорошие результаты при наличии метастазов (например, иринотекан и биопрепараты), в качестве адъювантной терапии рака прямой кишки не работают.

Длительное время стандартом лечения была 6-месячная адъювантная терапия. Однако IDEA collaboration (International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy; Международное исследование по оценке продолжительности адъювантной химиотерапии), включающая 6 рандомизированных трёхфазных клинических исследований, показывает, что ограничение адъювантной химиотерапии до 3 месяцев может уменьшить её токсическое действие (например, кумулятивную нейропатию), не снижая эффективность лечения, по крайней мере, при III стадии рака ободочной кишки с низким риском (не T4 или N2).

Системная химиотерапия метастатического колоректального рака подбирается с учетом специфических для пациента и заболевания предиктивных маркеров. Одновременно с достижениями в области хирургии и смежных специальностей, увеличение количества эффективных препаратов для лечения колоректального рака привело к существенному увеличению общей выживаемости.

Решение о том будет ли терапия радикальной или паллиативной является крайне важным и зависит от распространенности опухоли. Кроме того, пациенты с множественным метастатическим поражением могут стать подходящими кандидатами для местного лечения во время системной химиотерапии. В настоящее время все чаще используется конвенциональные методы лечения опухолей. Учитывая сложность и междисциплинарный

характер необходимой помощи, все пациенты с метастатическим колоректальным раком должны получать высокоспециализированную медицинскую помощь.

Системное лечение метастатического колоректального рака включает химиотерапию часто в сочетании с биопрепаратами. Фторпиримидины, оксалиплатин и иринотекан в разных сочетаниях входят в состав двух- или трехкомпонентных схем лечения. Биопрепараты (анти-VEGF или анти-EGFR антитела) добавляются к химиотерапевтическим препаратам в зависимости от особенностей опухоли. Пациенты с метастатическим колоректальным раком обычно получают несколько линий терапии в зависимости от ситуации.

Биологическая терапия, терапия спасения, иммунотерапия и будущие направления.

Бевацизумаб — анти-VEGF моноклональное антитело, нацеленное на ангиогенез. Является первым биологическим препаратом, который был одобрен для метастатического колоректального рака. Впоследствии, при добавлении бевацизумаба к основной химиотерапии, была получена более высокая выживаемость до наступления рецидива заболевания, но общая выживаемость не всегда сохранялась на высоком уровне. Другие анти-VEGF препараты, одобренные для применения у пациентов с метастатическим колоректальным раком, включают в себя афлиберцепт и рамуцирумаб.

Использование анти-VEGF препаратов в первой линии терапии метастатического рака правой половины толстой кишки неэффективно, что вероятно связано с отличным от левой половины эмбриогенезом. При этом разница поразительная: 16,4 месяцев для правой половины против 37,5 месяцев для левой половины (пациенты с метастатическим колоректальным раком после терапии цетуксимабом), коэффициент риска 1,97; 95% CI 1,56–2,48 месяцев. Анализ баз данных нескольких рандомизированных исследований подтвердил эту разницу.

Прежде чем рассматривать назначение анти-VEGF терапии, необходимо проводить исследование на расширенные мутации в генах RAS и RAF (KRAS, NRAS и BRAF). В настоящее время для левостороннего RAS- и RAF-дикого типа метастатического колоректального рака в первой линии терапии могут назначаться либо анти-EGFR (цетуксимаб, панитумумаб), либо анти-VEGF (бевацизумаб) препараты. Последовательность назначения таргетных препаратов спорна. На практике анти-EGFR препараты могут стать первой линией терапии для левостороннего RAS- и RAF-дикого типа колоректального рака у пациентов, у которых ответ на лечение является ключевым.

Определение BRAF-V600E мутации у пациентов с колоректальным раком важно, так как её наличие ухудшает прогноз в 2-3 раза. Данные опухоли агрессивны и не дают хорошего

ответа на системную терапию. Рекомендуется предварительная тройная химиотерапия с бевацизумабом. Комбинированные стратегии (BRAF-ингибиторы и анти-EGFR антитела совместно с химиотерапией или MEK-ингибиторами) демонстрировали улучшение прогноза в нескольких рандомизированных клинических исследованиях, и в настоящее время включены в консенсусные гайдлайны.

Регорафениб («грязный» ингибитор тирозинкиназы) и TAS-102 (комбинация трифлуридина и типирацила, орального антиметаболита) — современные препараты, которые одобрены для всех пациентов с рефрактерным метастатическим колоректальным раком без ответа на предшествующую системную терапию.

Для 4-5% опухолей с dMMR и высокой MCH (MSI-H) одобрены ингибиторы PD-1, такие как ниволумаб, пембролизумаб. FDA также одобрило комбинацию ниволумаба и ипилимумаба. Ответ, полученный на иммунотерапию, длителен и, по-видимому, связан с полным выздоровлением. При этом данная терапия имеет низкую эффективность при колоректальном раке с дефектами репарации неспаренных оснований ДНК. Проводимые клинические испытания сейчас направлены на добавление новых препаратов к иммунотерапии для её усиления. Однако клиническое исследование с одновременным использованием ингибитора MEK с блокатором PD-L1 не показало какого-либо преимущества в выживаемости по сравнению с регорафенибом. В случае опухолей с dMMR иммунотерапия изучается как терапия первой линии в адъювантном и неоадъювантном режиме при неметастатическом поражении. В клинических исследованиях рака прямой кишки рассматривается переход от адъювантной терапии к неоадъювантной. При наличии у пациента хорошего ответа на системную терапию из плана лечения может быть убрана лучевая терапия.

Изучение колоректального рака приводит к тому, что роль мутаций в эффективности терапии становится яснее. Например не-V600E BRAF-мутантный колоректальный рак может иметь лучший прогноз, чем считалось ранее. HER2/Neu — любопытный маркер колоректального рака, который имеет прогностический и предиктивный потенциал и активно исследуется, показывая хорошие результаты в клинических испытаниях. Для ранних форм заболевания появляются новые маркеры: CDX2, циркулирующая опухолевая ДНК или иммунная шкала, и HalioDx. Для выявления циркулирующей опухолевой ДНК используется жидкостная биопсия, которая может иметь большее значение при наличии у пациента метастазов. Для двух классических цитостатиков (фторурацил и иринотекан) были идентифицированы гены, влияющие на их метаболизм. Это DPD для фторурацила и UGT1A1 для иринотекана. Многочисленные исследования показывают их прогностическую ценность,

однако фармакогенетические исследования в онкологии не получили широкого распространения.

Качество жизни пациента во время и после лечения

Колоректальный рак ухудшает качество жизни пациента прямым и косвенным образом.

Прямое влияние — боли в животе, утомляемость в связи с развитием анемии, изменение частоты и характера стула. Такие методы лечения, как хирургические вмешательства, лучевая терапия или химиотерапия также могут снижать качество жизни. Каждый метод лечения связан со специфическими побочными эффектами и осложнениями.

Периоперационное лечение оптимизируют для того, чтобы работоспособность человека сохранялась на максимально возможном уровне. Ограничения в диете и изменение водного баланса сведены к минимуму. Это позволяет сохранить мотивацию пациента к ранней мобилизации при адекватном обезболивании. Подобные программы восстановления широко применяются в онкологии и имеют доказательную базу. В связи с тем, что колоректальный рак часто выявляется у людей старше 70 лет, требуется создание гериатрических оценочных шкал уровня качества жизни. Это позволит выявить группы высокого риска по ухудшению качества жизни и оптимизировать предоперационные вмешательства.

Восстановить непрерывность кишечника можно в большинстве случаев при раке ободочной кишки, однако, при поражении прямой кишки эта возможность ограничена. Чем ближе анастомоз к анусу, тем выше риск развития осложнений и хуже функциональный результат. Дисфункция кишечника, возникающая после восстановления его непрерывности при резекции опухоли прямой кишки, называется синдромом низкой передней резекции. Многие пациенты не хотят выведения стомы, так как связывают её с ухудшением социальной жизни. Подобные решения в лечении требуется принимать совместно с больным, учитывая при этом влияние колостомы и синдрома низкой передней резекции на качество жизни. Уменьшить проявления синдрома возможно с помощью изменений в рационе питания, приема лекарственных препаратов (например, лоперамида) и промывания кишечника через анальное отверстие. Однако указанные методы не имеют доказательной базы. Лечение рака прямой кишки, в том числе комбинация лучевой терапии и хирургического лечения, может также отрицательно влиять на мочевой пузырь и сексуальную функцию.

Химиотерапия имеет большой спектр возможных побочных эффектов, ключевой из которых является кумулятивная нейропатия (парестезия, онемение или покалывание), возникающая после использования препаратов платины и гепатотоксичность. Её следует выявлять на

ранней стадии развития, так как последствия необратимы. При использовании таргетной терапии следует учитывать и её побочные эффекты.

Метастатическая болезнь приводит к дополнительным симптомам, которые негативно влияют на качество жизни. Рациональное питание с потреблением необходимого количества нутриентов и поддержание физического состояния при помощи регулярных упражнений, а также адекватное обезболивание и психосоциальная поддержка улучшает качество жизни пациента. Важно помнить о том, что качество жизни должно оцениваться лечащими врачами в динамике.

Список литературы

- Рак прямой кишки. Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России 2018г.;
- Колоректальный рак Семинар The Lancet VOLUME 22, ISSUE 2, P167-168, FEBRUARY 01, 2021 Перевод: Аркадий Ванин, Анастасия Кокорева, Татьяна Гаркуша, Валерия Кузнецова, Камила Гирфанова, Татьяна Еремеева, Дмитрий Фаткуллин, Гузель Амирова, Антон Яценко.;
- Интернет-портал российского общества клинической онкологии RosOncoWeb.