

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК

Толстая кишка — участок желудочно-кишечного тракта от терминального отдела подвздошной кишки до анального канала. Границей между сигмовидной и прямой кишками условно считают зону перехода лент сигмовидной кишки в круговые продольные прямокишечные мышцы. Гаустры и жировые подвески на этом уровне исчезают. Эта зона обычно располагается на расстоянии 12–15 см от зубчатой линии (на уровне мыса крестца). Длина прямой кишки примерно 12 см. Её нижняя граница располагается в зоне лонно-прямокишечного мышечного кольца. Опухоли анального канала обычно рассматривают отдельно, их не относят к колоректальному раку (КРР). Саркома, лимфома, карциноиды толстой кишки и опухоли червеобразного отростка в это понятие не включены.

МКБ-10

- **C18** Злокачественное новообразование ободочной кишки.
- **C18.0** Слепой кишки.
- **C18.1** Червеобразного отростка (аппендикса).
- **C18.2** Восходящей ободочной кишки.
- **C18.3** Печёночного изгиба.
- **C18.4** Поперечной ободочной кишки.
- **C18.5** Селезёночного изгиба.
- **C18.6** Нисходящей ободочной кишки.
- **C18.7** Сигмовидной кишки.
- **C18.8** Поражение ободочной кишки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций.
- **C18.9** Ободочной кишки неуточнённой локализации.
- **C19** Злокачественное новообразование ректосигмоидального соединения.
- **C20** Злокачественное новообразование прямой кишки.
- **C21** Злокачественное новообразование заднего прохода (ануса) и анального канала.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

КРР занимает 4-е место в мире в структуре онкологической заболеваемости. Более чем $\frac{2}{3}$ новых случаев выявляют в экономически развитых странах, где КРР занимает 2-е место^А [47].

Из 800 тыс. больных КРР, которых регистрируют ежегодно, 440 тыс. умирают. На протяжении жизни 1 из 18 родившихся в Северной Америке жителей заболевает этой формой рака.

В 2000 г. в России выявили более 47 тыс. новых случаев, что на 10,4 тыс. (23%) превысило число заболевших в 1990 г. Доля КРР в общей структуре онкозаболеваемости достигла 9,6% у мужчин и 11,4% у женщин.

Заболеваемость раком ободочной и прямой кишок выше в экономически развитых странах по сравнению с развивающимися. Максимальные показатели в Австралии, Северной Америке, Западной и Северной Европе, относительно высокие в Южной и Восточной Европе, умеренные в Южной Америке. Низка заболеваемость в Африке и Азии, за исключением Японии, в которой она равна европейской^А [48].

Географические особенности заболеваемости раком прямой кишки соответствуют закономерностям распространения рака ободочной кишки, только при более низких уровнях показателей заболеваемости. В странах с высокими уровнями заболеваемости соотношение случаев рака ободочной кишки к прямой составляет 2:1. В регионах с низкими показателями это соотношение равно 1:1. В России рак ободочной кишки выявляют в 1,2 раза чаще, чем прямой; противоположная тенденция характерна для Индии.

За период с 1990 по 2000 г. в России прирост заболеваемости был выше при раке ободочной кишки (18,7% у мужчин и 18,9% у женщин). Заболеваемость раком прямой кишки выросла у мужчин с 10,5 до 12,2 на 100 000 населения, у женщин с 7,6 до 8,1 на 100 000 населения, а прирост составил 16,2 и 6,6% соответственно.

Показатели заболеваемости по отдельным административно-экономическим регионам России (края, области) также сильно различаются. В 2000 г. максимальные показатели заболеваемости (мировой стандарт) раком ободочной кишки зарегистрированы в Санкт-Петербурге (22,5 и 17,7 на 100 000 у мужчин и женщин соответственно), Москве (18,9 и 15,4) и Магаданской области (21,5 и 20,5); раком прямой кишки у мужчин – в Карелии, Новгородской области и Санкт-Петербурге (17,3–18,0), у женщин – в Чукотском автономном округе, Сахалинской и Пермской областях, Республике Алтай (11,7–24,4).

Средний возраст заболевших КРР в странах СНГ был минимальным в Туркмении, Киргизии и Азербайджане (59–62 года) и максимальным в России и Армении (65–68 лет). Около 85% случаев КРР приходилось на возраст старше 55 лет. Данная форма рака крайне редко встречается у лиц до 30 лет, заболеваемость резко возрастает с увеличением возраста, достигая максимума в 70 лет и старше.

В 2000 г. в России от КРР умерли 34,8 тыс. человек. В структуре смертности от злокачественных новообразований ободочная кишка занимает 3-е место у лиц обоего пола, составляя у мужчин 4,6%, у женщин 8,2%. Динамика смертности от КРР за 1990–2000 гг. в России относительно стабильна (8–9 на 100 000 населения, 6 и 7 у мужчин и женщин соответственно)^А [1].

Факторы риска колоректального рака

Все мужчины и женщины с другими факторами риска всегда имеют риск КРР в возрасте 50 лет и старше, причём он в равной степени касается мужчин и женщин. Риск КРР удваивается с каждым прожитым десятилетием. Следующие факторы увеличивают риск КРР: наличие в семье одного или двух родственников первой степени родства, больных КРР; семейного аденоматозного полипоза или наследственного неполипозного КРР; персонального анамнеза воспалительных заболеваний кишечника, аденоматозных полипов или КРР^А [61].

Риск возникновения рака толстой кишки (РТК) у лиц, не имеющих предрасполагающих факторов, составляет 1–3%; если у родственников первой степени родства был РТК, риск повышается до 5%, среди больных язвенным колитом риск развития РТК равен 15–30%, среди пациентов с болезнью Крона – 15%, с неполипозным наследственным КРР – 15–20%, наследственным семейным полипозом – 30–100%. Данные группы риска необходимо подвергать обязательным профилактическим осмотрам, что в ряде случаев способствует раннему выявлению РТК^А [36].

Поскольку РТК часто возникает метакронно, больных, леченных хирургически по поводу РТК, также необходимо рассматривать как группу риска возникновения второй опухоли в кишечнике. У 50% таких больных могут возникнуть новые полипы, и в 5% случаев они малигнизируются^В [58].

Диета. Росту заболеваемости колоректальными карциномами в развитых странах способствуют увеличение в пищевом рационе содержания мяса, особенно говядины и свинины; уменьшение клетчатки и животного жира ускоряет рост кишечных бактерий, выра-

батывающих канцерогены. Этот процесс способны стимулировать соли жёлчных кислот. Природные витамины А, С и Е инактивируют канцерогены, а турнепс и цветная капуста индуцируют экспрессию бензпиренгидроксилазы, способной инактивировать поглощённые канцерогены. Отмечено резкое снижение заболеваемости среди вегетарианцев. Высока частота КРР среди работников асбестных производств, лесопилок^В [25, 35].

Генетические факторы. Возможность наследственной передачи доказывает наличие семейных полипозных синдромов и возрастание (в 3–5 раз) риска развития колоректальных новообразований среди родственников первой степени родства, больных раком или полипами^В [19].

Прочие факторы риска: язвенный колит, особенно панколит и заболевание давностью более 10 лет (риск 10%); болезнь Крона, аденома толстой кишки в анамнезе; синдром полипоза – диффузный семейный полипоз, одиночные и множественные полипы, ворсинчатые опухоли; рак женских половых органов или молочной железы в анамнезе; синдромы семейного рака; иммунодефицитные состояния^В [8, 9].

Есть указания, что курение отрицательно воздействует на склонность к малигнизации хронических процессов слизистой оболочки толстой кишки^С [26].

Скрининг колоректального рака

У лиц с клиническими проявлениями необходимо провести диагностическое обследование. Следует оценить персональные и семейные факторы. Положительный результат скрининга требует проведения срочной колоноскопии и последующего наблюдения.

Всем мужчинам и женщинам, начиная с 50 лет, необходимо предложить провести скрининг для выявления аденоматозных полипов и рака с помощью одного из следующих методов:

- ежегодного исследования кала на скрытую кровь;
- гибкой сигмоскопии 1 раз в 5 лет;
- колоноскопии каждые 10 лет;
- ирригоскопии с двойным контрастированием плюс сигмоскопии каждые 5–10 лет.

Лицам, имеющим одного или двух родственников первой степени родства с КРР или аденоматозными полипами в возрасте до 60 лет, следует предложить скрининг, начиная с 40 лет, с помощью одного из указанных выше методов. Наличие у родственников семейного аденоматозного полипоза или наследственного неполипозного КРР – показание для проведения генетической консультации, возможно-

го генетического тестирования и более интенсивного наблюдения в молодом возрасте^В [37, 56, 68].

Лицам с повышенным риском полипоза и КРР показана полная колоноскопия с биопсией подозрительных участков слизистой оболочки, удалением полипов и их гистологическим исследованием в соответствии с критериями ВОЗ^С. Повторные колоноскопические исследования необходимо проводить не реже чем через 3 года^А.

Несмотря на положительные результаты некоторых зарубежных исследований, поголовный скрининг всего населения с использованием определения скрытой крови в кале могут быть рекомендованы пока только в качестве научных программ на национальном уровне.

Скрининг в группах повышенного риска представляется оправданным. Около 10% населения имеют генетическую предрасположенность к КРР, а 1% страдают наследственным КРР (аутосомно-доминантный тип наследования): 1) заболевание должно быть подтверждено у 3 родственников, один из которых является кровным; 2) заболевание должно быть зарегистрировано в двух последовательных поколениях; 3) опухоль должна проявиться в возрасте моложе 50 лет; 4) первичная множественность опухоли может проявляться как в пределах кишки, так и в других органах. Необходимо стремиться к выявлению соответствующих генетических дефектов. В группах повышенного риска колоноскопия показана каждые 3 года до возраста 75 лет^С.

Гемоккульт-тест – эффективный способ выявления опухолей толстой кишки при профилактических осмотрах населения. Поскольку РТК развивается преимущественно из полипов, которые также можно выявлять с помощью гемоккульт-теста, этот метод можно рассматривать как способ не только раннего выявления рака, но и профилактики. Выявление и лечение полипов толстой кишки – важное профилактическое мероприятие по снижению рака прямой и ободочной кишок [15].

Наиболее известный маркер РТК – карциноэмбриональный антиген (СЕА). Диагностическое и прогностическое значение карциноэмбрионального антигена обсуждается с середины 80-х годов XX века. Это отнюдь не обязательный маркер – у 40% больных РТК тест на СЕА отрицательный. Этот маркер нельзя назвать и специфическим, поскольку его выявляют и при других злокачественных опухолях (раке молочной железы, поджелудочной железы, лёгкого, яичников и даже саркомах), а также в эмбриональной ткани и при незлокачественных заболеваниях (гепатотоксичность, гидронефроз, желчнокаменная болезнь).

Высокие показатели СЕА после операции – признак нерадикальности, возможного рецидива, короткой выживаемости. После радикальных хирургических операций систематическое определение СЕА позволяет выявить в 47% случаев рецидивы, в том числе и бессимптомные^В [7, 12, 27, 43].

Информативным считают уровень СЕА в плазме более 10 нг/мл.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификация TNM, 6-е издание.

T – первичная опухоль

TX – первичный очаг невозможно выявить.

T0 – отсутствие признаков первичной опухоли.

Tis – неинвазивный (карцинома in situ, внутриэпителиальный) рак (без прорастания собственной пластинки слизистой оболочки). Сюда относят и элементы опухоли в пределах кишечных желёз при отсутствии поражения мышечного слоя слизистой оболочки и подслизистого слоя.

T1 – опухоль инфильтрирует подслизистый слой.

T2 – прорастание собственной мышечной оболочки.

T3 – опухоль прорастает субсерозный слой или перитонизированные отделы стенки с выходом в прилежащую ткань (околоректальную клетчатку).

T4 – опухоль распространяется за пределы серозной оболочки или прорастает соседний орган. Сюда относят и случаи прорастания другого сегмента толстой кишки, например распространение рака сигмовидной кишки на слепую. Если при микроскопическом исследовании подпаянной петли ободочной кишки в спайках элементов рака не выявлено, опухоль следует отнести к pT3. Если опухоль развивается в полипе в пределах собственной пластинки слизистой оболочки, её следует относить к pTis. Но если она прорастает собственную оболочку слизистой оболочки и выходит в подслизистый слой или переходит на слизистую оболочку ножки полипа, её относят к pT1. При распространении опухоли на серозную оболочку или прорастании соседних органов её расценивают как T4.

N – регионарные лимфатические узлы

NX – состояние регионарных зон оценить невозможно.

N0 – регионарных метастазов нет.

N1 – поражение 1–3 узлов.

N2 – метастазы в 4 и более лимфатических узлах.

Примечание. Необходимо указывать число исследованных регионарных лимфатических узлов. Дескриптор N0 следует использовать при от-

сутствии поражения в любом из исследованных лимфатических узлов независимо от их количества. Региональные лимфатические узлы: 1) вдоль крупных сосудов, кровоснабжающих ободочную и прямую кишку; 2) вдоль сосудистых аркад маргинальной артерии; 3) прилежащие к стенке кишки вдоль брыжейки. Во время операции необходимо удалять не менее 7–14 лимфатических узлов. Однако после курса лучевой терапии удаётся обнаружить только единичные узлы. Тем не менее их следует тщательно исследовать для подтверждения pN0. Отдалённые метастазы ободочной кишки чаще поражают печень, метастазы прямой кишки – печень и лёгкие.

M – отдалённые метастазы

MX – отдалённые метастазы не могут быть подтверждены.

M0 – отдалённых метастазов нет.

M1 – имеются отдалённые метастазы.

Метастазы в зоне наружных подвздошных сосудов расценивают как M1.

Морфологический тип опухоли

Аденокарцинома (термины «дисплазия высокой степени» и «тяжёлая дисплазия» следует считать синонимами неинвазивного рака – карцинома *in situ*, pTis), муллярный рак, слизистый рак (коллоидного типа, если более 50% опухоли составляют слизистые элементы), аденосквамозный, перстневидно-клеточный (> 50% перстневидных клеток), плоскоклеточный (эпидермоидный), аденосквамозный, мелкоклеточный, недифференцированный.

G – степень гистологической злокачественности

GX – степень зрелости опухоли оценить невозможно.

G1 – высокодифференцированная.

G2 – умереннодифференцированная.

G3 – низкодифференцированная.

G4 – недифференцированная.

R – остаточная опухоль

RX – нет возможности обнаружить (подтвердить) остаточную опухоль.

R0 – остаточная опухоль не обнаружена.

R1 – выявлены микроскопические остатки опухоли.

R2 – остаточная опухоль определяется макроскопически.

Дополнительные дескрипторы. В особых случаях используют дополнительные дескрипторы m, y, r, a в виде суффиксов или префиксов. Хотя они не влияют на группировку по стадиям, тем не менее указывают на необходимость отдельного учета и анализа этой группы наблюдений. Суффикс m в скобках указывает на первичную множественность опухоли: pT(m)NM. Переоценка позволяет уточнить эффект проведенного лечения. Префикс r говорит о ре-

цидиве после полной ремиссии: rTNM. Префикс а подтверждает, что стадия заболевания установлена после аутопсии.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКА

Клинические проявления РТК достаточно многообразны, что в первую очередь определяется локализацией и степенью распространения опухолевого процесса. При локализации опухоли в правых отделах ободочной кишки доминирующая причина направления пациентов к врачу — железодефицитная анемия, более редкая — проявления частичной кишечной обструкции [18]. Напротив, большинство пациентов ректальным раком и раком сигмовидной кишки предъявляют жалобы на примесь крови в кале и изменение частоты дефекаций или появление ложных позывов на стул [16]. Кровотечение из прямой кишки у пациентов КРР развивается без анальных симптомов в более чем 60% случаях [16, 18].

В зависимости от степени выраженности симптомов КРР все пациенты могут быть разделены на группы по факторам риска.

Группа высокого риска

Сюда необходимо включать больных с новыми или постоянными клиническими проявлениями, которые будут подвергнуты интенсивному обследованию (табл. 1). В эту группу должно входить 70–80% больных КРР диагностированным амбулаторно [29].

Таблица 1

Опухоли органов брюшной полости

Симптомы КРР	Возраст
Кровотечение из прямой кишки в сочетании с увеличением числа актов дефекации и/или ложных позывов на стул в течении 6 нед	Все возрасты
Постоянные кровотечения из прямой кишки при отсутствии других симптомов	Старше 60 лет
Постоянное увеличение числа актов дефекации и/или ложных позывов на дефекацию на протяжении не менее 6 нед	Старше 60 лет
Пациенты с легкопальпируемой опухолью в правой подвздошной области	Все возрасты
Пациенты с легкопальпируемой внутрипросветной ректальной опухолью	Все возрасты
Пациенты с необъяснимой анемией: Hb < 11 г% у мужчин Hb < 10 г% у женщин	Все возрасты После менопаузы

Группа низкого риска

Сюда следует включать пациентов, длительно страдающих хроническими воспалительными заболеваниями толстой кишки, а также пациентов, длительно получающих терапию, не приводящую к улучшению, либо больных, у которых вновь наступило обострение ранее леченного заболевания. Всех их необходимо подвергнуть диагностическому обследованию.

Критерии включения больных в группу низкого риска КРР.

- Кровотечения из прямой кишки с анальными проявлениями.
- Кровотечения из прямой кишки с визуально определяемой патологией (ректальная трещина, ректальный пролапс).
- Изменения ритма дефекации в сторону урежения или затруднение акта дефекации в течение менее 6 нед.
- Боль в животе, не связанная с факторами высокого риска [29].

Алгоритм обследования

Алгоритм обследования при КРР включает следующие мероприятия.

- Пальцевое исследование *per rectum*, позволяющее диагностировать около 70% всех форм КРР и определить степень их местного распространения.
- Ректороманоскопия: позволяет осмотреть до 30 см дистального отдела толстой кишки с биопсией подозрительных патологических образований с последующим морфологическим исследованием.
- Ирригоскопия: использование бариевой клизмы с двойным контрастированием (с воздухом) позволяет исследовать рельеф слизистой оболочки толстой кишки, выявить практически все формы КРР и подавляющее число полипов размером более 1 см.
- Фиброколоноскопия: гибким фиброскопом с волоконной оптикой можно осмотреть все отделы толстой кишки (от ануса до баугиниевой заслонки), выявив не только опухолевое поражение, но и небольшие полипы, произвести биопсию всех подозрительных участков^В [4].
- Фиброколоноскопия – метод более точный по сравнению с ирригоскопией при диагностике первично-множественных поражений толстой кишки^А [69].
- Всем больным раком прямой и ободочной кишок необходимо до операции определить стадию заболевания для установления распространённости опухолевого процесса и наличия отдалённых метастазов (печень, лёгкие). Необходимо выполнить трансректальное УЗИ для выявления КРР в стадии T1, когда возможно трансректальное местное удаление опухоли.

- КТ или МРТ следует выполнить для оценки вовлечённость смежных органов в опухолевый процесс^c [45].
- В диагностике КРР достаточно широко используют онкомаркёры. Наиболее популярен раковоэмбриональный Ag (РЭА). Маркер неспецифичен, его концентрация повышается при раке молочной и поджелудочной желёз, лёгкого, яичников (аденокарцинома). Концентрация РЭА не всегда коррелирует с распространённостью процесса и дифференцировкой опухоли, хотя чаще повышается при распространённом раке, особенно при метастазах в печени. Пороговый уровень РЭА в сыворотке крови составляет 10 мг/мл. Снижение уровня РЭА после операции и повышение через 2–3 мес после радикального лечения может указывать на рецидив заболевания. Информативность определения других онкомаркёров (Ca19–9, Sialosyl-Tn и др.) в клинических условиях находится в стадии изучения [5, 12, 51].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику при КРР следует проводить со следующими заболеваниями.

- Воспалительные заболевания толстой кишки – неспецифический язвенный колит и болезнь Крона.
- Дивертикулярная болезнь.
- Другие колоректальные опухоли: полипы, аденомы, карциноидные опухоли, лимфомы, мезенхимальные опухоли, метастатические опухоли других первичных локализаций.
- Геморрой.
- Опухоли малого таза: опухоли предстательной железы, яичников, миома матки.
- Синдром раздражённой толстой кишки [20].

ЛЕЧЕНИЕ

Главным методом лечения КРР остаётся хирургический. Его принципы не изменились за много лет и заключаются в удалении опухоли с проксимальным и дистальным запасом неизменённой кишки для элиминации подслизистого лимфатического распространения клеток; удалении регионарных брыжеечных лимфатических узлов; визуальном интраоперационном стадировании болезни; стремлении минимизировать постхирургические функциональные нарушения.

По современным данным, резектабельность рака ободочной кишки составляет 70–80%, послеоперационная летальность – до 5%.

Общая 5-летняя выживаемость варьирует от 50 до 70% в разных центрах.

Результаты операции при раке ободочной кишки в первую очередь зависят от вовлечённости в опухолевый процесс лимфатических узлов и стадийности по Dukes.

При негативных лимфатических узлах и в стадии Dukes A 5-летняя выживаемость отмечается в 90% при отсутствии метастазов в лимфатических узлах, но при прорастании опухоли в мышцу (Dukes B) – в 80%, при Dukes C – в 60%.

Если во время операции были удалены поражённые раковой опухолью лимфатические узлы, 5-летняя выживаемость зависит от степени инвазии опухолью стенки кишки – 74% (Dukes A), 48% (Dukes B), 30% (Dukes C) [13].

Результаты хирургического лечения рака прямой кишки также зависят от вовлечённости лимфатических узлов и стадии по Dukes. Считают, что живут 5 лет 50% больных. Локальные рецидивы возникают у 10% (обычно в первые 2 года).

Особое место занимает хирургическое лечение больных с диссеминированными опухолями, в том числе с метастазами в печень. После удаления одиночных метастазов в печень 5-летняя выживаемость составляет 25%. Перспективной технологией считают коагуляционную гипертермию метастазов (Radiofrequency, RF). Чрескожно или интраоперационно в центр метастаза вводят электрод, связанный с радиочастотным генератором. Таким методом обычно лечат метастазы, не превышающие в диаметре 1,5 см^с [52, 57].

В практику хирургии РТК вошли эндоскопические операции, сокращающие срок пребывания пациентов в больнице, уменьшающие частоту некоторых осложнений. Вместе с тем метод ограниченно позволяет ориентироваться в брюшной полости (исключена возможность пальпации). Операции длительны даже в руках опытных хирургов, нередки случаи неадекватного удаления лимфатических узлов^р [49].

С 90-х годов XX века в анатомии прямой кишки появляется такое понятие, как «мезоректум», в которое входит совокупность тканей, располагающихся между стенкой прямой кишки и её висцеральной фасцией, а в хирургии рака прямой кишки – «мезоректумэктомия». Таким образом, были чётко определены границы удаления клетчатки полости малого таза при стандартных вмешательствах. Использование только данного приёма позволило снизить частоту развития местных рецидивов до 10% [2].

На сегодняшний день считают доказанным, что ведущую роль в развитии местных рецидивов рака прямой кишки и определении

исхода лечения играет экстрамуральная инвазия в латеральном и дистальном направлении. Такой подход позволил на современном этапе перейти от слепого количественного поиска оптимального расстояния дистальной линии резекции от нижнего полюса опухоли к качественной оценке «чистоты» проведённой операции, а именно микроскопически подтверждённого отсутствия признаков злокачественного роста на уровне пересечения кишечной стенки. Изучение результатов резекции прямой кишки на расстоянии 1 см и менее от дистального края опухоли в сочетании с тотальной мезоректумэктомией показывает, что появление тазовых рецидивов не зависит от величины дистального клиренса и для большинства злокачественных опухолей прямой кишки вполне приемлем лишь макроскопически чистый край резекции. Такой подход позволил значительно сократить размер дистального клиренса, и с начала 80-х годов XX века принято отступать от опухоли в дистальном направлении на расстояние 2 см.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Подготовка к хирургическому лечению

- Хирургическое лечение КРР должны проводить хирурги, прошедшие специальную подготовку^с [10].
- Все пациенты, которым предстоит операция по поводу КРР должны дать согласие на её проведение на основании полной информации о своём заболевании, в том числе о преимуществах хирургического лечения и возможных осложнениях и других альтернативных методах лечения. Согласие должно быть получено лечащим врачом или оперирующим хирургом [71].
- Перед операцией рекомендована механическая подготовка кишечника^с [11].
- Следует применять подкожное введение гепарина и/или бинтование нижних конечностей при отсутствии осложнений^а [14, 50].
- Всем пациентам, которым предстоит операция по поводу КРР, в предоперационном периоде необходимо проводить профилактическую антибактериальную терапию^а [46].

Тактика хирургического лечения

- При любом хирургическом вмешательстве по поводу первичного КРР необходимо иметь гистологическое доказательство радикально выполненной операции либо наличия остаточной (резидуаль-

- ной) опухоли. Стандартом считают достижение радикальности операции в 60% случаев, что не в малой степени зависит от стадии онкологического процесса у конкретного больного^B [33, 60].
- Любой рак, дистальная граница которого расположена в 15 см от анального канала или ниже, определённая при помощи жёсткого ректоскопа, должен быть отнесён к раку прямой кишки^C [60].
 - Тотальную мезоректумэктомию следует выполнить в обязательном порядке при локализации опухоли в нижне- и среднеампулярном отделе прямой кишки как часть предшествующей низкой передней резекции прямой кишки или брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. При опухолях верхнеампулярного отдела прямой кишки резекцию мезоректума необходимо выполнить на расстоянии не менее 5 см от дистального края макроскопически определяемой опухоли. Особенно важно при этом сохранить тазовые пучки вегетативных нервных волокон и сплетений. В течение операции необходимо избегать перфорации опухоли^B [29].
 - Анастомоз, наложенный отдельными серозно-подслизистыми швами, имеет самую низкую степень несостоятельности, а аппаратный анастомоз облегчает выполнение ультранизких передних резекций прямой кишки. После выполнения резекции, сопровождающейся тотальной мезоректумэктомией, целесообразно наложение временной разгрузочной колостомы. После выполнения резекции прямой кишки необходимо рассмотреть вопрос о формировании искусственного резервуара^B [28, 64–67].
 - Количество больных раком прямой кишки, которым может быть выполнена брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, не должно превышать 40%. В случае, если возможно достижение дистального клиренса в 1 см при низком КРР, необходимо выполнить низкую переднюю резекцию прямой кишки^B.
 - Локальное удаление опухоли прямой кишки должно быть ограничено уровнем инвазии pT1 при наличии высоко- и умеренно-дифференцированной аденокарциномы. При этом диаметр опухоли не должен превышать 3 см. Обнаружение при плановом морфологическом исследовании более высокого уровня инвазии — показание для выполнения большего объёма радикального хирургического вмешательства^B [59].
 - Лапароскопия КРР должна выполняться опытными хирургами, прошедшими специальную подготовку^B [41].

Адьювантная терапия колоректального рака

К прогностическим факторам КРР относятся возраст, наличие симптомов и опухолевых осложнений, инвазия нервов и сосудов,

степень дифференцировки опухоли, высокое содержание лактат-дегидрогеназы, плоидность ДНК.

Несмотря на хорошо изученную симптоматику КРР и наличие разработанных принципов диагностики, частота выявления I–II стадии рака ободочной кишки составляет 19%, прямой кишки – 30%, IV стадия определяется у трети больных.

Особенно неудовлетворительные результаты хирургического лечения получены у больных с метастазами в регионарных лимфатических узлах (стадия C по Dukes). Однако уже при I–II стадии рака ободочной кишки I. Vogel и соавт. обнаружили циркулирующие в крови опухолевые клетки у 40%, а микрометастазы в костный мозг – у 39% больных^c [62].

Цель адъювантной терапии после радикальной операции – уничтожение отдаленных микрометастазов, что приводит к увеличению общей и безрецидивной выживаемости. Вопрос о её назначении следует решать с учётом исходной стадии заболевания. Считают, что больные со стадиями B2 и C могут иметь наибольший выигрыш от проведения адъювантной химиотерапии^b [3].

Адъювантная химиотерапия КРР – область наиболее активных клинических исследований в онкологии на сегодняшний день [30]. В начале 90-х годов XX века были опубликованы результаты адъювантной химиотерапии 5-фторурацилом и лейковорином у больных операбельным раком ободочной кишки III стадии, которые показали уменьшение риска рецидивов на 41% в течение 3 лет и более и увеличение выживаемости на 33%, что стало обоснованием адъювантной химиотерапии^b [40].

Лучевая терапия – метод, который чаще используют при раке прямой кишки, нежели при раке ободочной кишки. При раке прямой кишки метод применяют как дооперационный для уменьшения стадийности и улучшения местного контроля. Послеоперационное облучение призвано уменьшить частоту местных рецидивов, которые возникают у 25–50% оперированных больных, если первичная опухоль квалифицировалась как T3 или T4.

Идея послеоперационного облучения возникла в связи с довольно высокой частотой локальных рецидивов (до 30%) при T3N0 и 50% при T3N1^a [6].

С расширением возможностей химиотерапии усложняется проблема выбора оптимального для данного больного терапевтического режима. Следует помнить, что химиотерапия при метастатическом КРР имеет паллиативный характер. Возможность излечения реальна лишь у сравнительно небольшого числа больных с единичными метастазами в печени или лёгком, поэтому разработка тера-

пелвической тактики для больного с метастатическим КРР начинается с решения вопроса о распространённости опухолевого процесса и о возможности операции. Этот вопрос не снимается и в дальнейшем — в процессе химиотерапии у исходно неоперабельных больных с изолированным поражением печени в случае ответа на лекарственную терапию может вновь рассматриваться возможность оперативного лечения. Однако для большинства больных с метастатическим КРР единственная реальная возможность лечения — химиотерапия, доказавшая преимущество перед симптоматической терапией. Результаты лечения во многом определяются началом проведения химиотерапии. Раннее начало до появления симптомов болезни позволяет добиться удлинения медианы выживаемости^В [34].

- Больным раком ободочной кишки III стадии (Dukes C) показано проведение адъювантной химиотерапии^А [40, 42].
- В настоящее время для лечения рака ободочной кишки III стадии рекомендуют адъювантную химиотерапию в течение 6 мес с использованием 5-фторурацила и лейковорина (5-фторурацил 425 мг/м² в/в струйно и лейковорин 20 мг/м² в/в струйно в 1–5-й день каждые 4 нед)^В [17, 44].
- Больным раком ободочной кишки II стадии (Dukes B) и с неблагоприятными прогностическими факторами (выход за пределы стенки кишки, низкая степень дифференцировки опухоли, молодой возраст) необходимо индивидуально рассказать о высоком риске заболевания и преимуществах адъювантной химиотерапии^А [31].
- Проведение адъювантной химиотерапии у больных раком ободочной и прямой кишок I стадии (Dukes A) не показано.
- Пациентам раком прямой кишки III стадии (Dukes C) может быть предложено проведение адъювантной химиотерапии или сочетание её с послеоперационной лучевой терапией^В [32, 70].
- Пациентам с подвижной опухолью прямой кишки может быть рекомендовано проведение предоперационной лучевой терапии [32].
- При местно-распространённом раке прямой кишки, когда высока вероятность нерезектабельности процесса или его нерадикальности, показано проведение курса предоперационной лучевой терапии с целью получения эффекта «уменьшение стадии»^В [32].
- У больных с КРР дооперационная лучевая терапия может быть проведена коротким (25 Гр за 5 фракций за 1 нед) или более длинным (40–45 Гр за 20–25 фракций за более чем 4–5 нед) курсом^В [32].

- Больным раком прямой кишки, которые не получали предоперационную лучевую терапию, послеоперационную лучевую терапию или химиотерапию необходимо назначать в зависимости от неблагоприятных прогностических факторов (наличие опухолевых клеток в циркулярном крае резекции).
- Доза послеоперационной лучевой терапии у больных КРР 40–50 Гр за 20–25 фракций^В [22].
- Адьювантная терапия рака прямой кишки имеет значительные преимущества при комбинированном использовании лучевой и химиотерапии^В [53].
- Пациентов с потенциально резектабельным раком прямой кишки нужно всегда рассматривать как претендентов на адьювантную лучевую терапию.

Химиотерапия колоректального рака

Колоректальный рак III стадии, T2-4 N1-2 M0 (Dukes stage C1–3)

Стандартной химиотерапией является режим клиники Мейо. С целью повышения противоопухолевой активности 5-фторурацила последний все чаще применяется в высоких дозах и/или в виде длительных инфузий. Так же как и длительные инфузии, постоянный уровень 5-фторурацила в крови позволяют поддерживать следующие пероральные формы препаратов: **Кселода** (капецитабин), **УФТ** (тегафур/урацил), **Фторафур** (тегафур).

Проводятся многочисленные исследования с включением новых цитостатиков в режимы адьювантной химиотерапии. Так, результаты клинического исследования MOSAIC показали, что добавление оксалиплатина к существующей стандартной схеме послеоперационного лекарственного лечения колоректального рака (FU/LV) снижает риск развития рецидива на 23%, что является существенным достижением в терапии данной категории больных.

Колоректальный рак IV стадии, любые T и N M1 (Dukes stage D)

При распространённом колоректальном раке предпочтительным является использование комбинированных режимов химиотерапии на основе таких препаратов, как **Элоксатин** (оксалиплатин), **Кампто** (иринотекан), **Кселода** (капецитабин), **Томудекс** (ралтитрексед).

Помимо системной, при изолированном метастатическом поражении печени применяется регионарная внутриартериальная химиотерапия с использованием 5-фторурацила или оксалиплатина.

Изучается целесообразность использования таргетных (target – мишень) препаратов в комбинированной и монотерапии при метастатическом колоректальном раке. Наиболее перспективными мишенями представляются рецепторы ростовых факторов: эпидермального (EGFR) и сосудистого эндотелиального (VEGF) факторов роста. В настоящее время два таких препарата зарегистрированы для лечения рака толстой кишки – **Эрбитукс** (цетуксимаб) и **Авастин** (бевацизумаб).

Лечение распространённого колоректального рака

Печень и лёгкие – наиболее частые мишени метастатического КРР. В большинстве случаев системная терапия – единственный метод лечения, хотя в небольшом числе случаев возможно хирургическое удаление метастазов или деструктивная терапия. Резекция солитарных или единичных метастазов в печени позволяет в ряде случаев достичь 5-летней выживаемости приблизительно у 33% больных^B [63].

Ретроспективный анализ (более 2000 пациентов) с метахронно выявленными метастазами в печень показал преимущество у больных, которым была выполнена резекция печени, по сравнению с больными, которым операция не проводилась. Средняя продолжительность жизни больных, которым выполнялись хирургические вмешательства, составила 31 мес против 11 мес без операции^B [55].

За прошедшее десятилетие стали активно развивать различные методы физического воздействия на метастазы (криодеструкция, радиочастотная абляция, лазер-индуцированная абляция и т.п.).

Последнее время широко изучают вопрос о химиотерапии генерализованного КРР как в самостоятельном варианте, так и в сочетании с циторедукцией.

- При неоперабельном раке прямой кишки при отсутствии отдалённых метастазов методом выбора может стать самостоятельная лучевая терапия или лучевая терапия в сочетании с химиотерапией^B [63].
- Пациентам, у которых диагностирован нерезектабельный метастатический КРР, может быть предложена паллиативная химиотерапия. Исключения составляют ослабленные, пожилые больные.
- При солитарных или локализованных метастазах в печень или лёгкое необходимо рассмотреть вопрос о возможности их хирургического удаления^C [23, 24].

- Паллиативную химиотерапию следует начинать незамедлительно с включением 5-фторурацила в различных вариантах, в том числе в виде длительных инфузий. Часто используют режим клиники Мейо: 5-фторурацил (425 мг/м² в/в струйно) и лейковорин (20 мг/м² в/в струйно) в 1–5-й день каждые 4 нед. Возможна комбинация 5-фторурацила с иринотеканом.
- При метастазах в печень как единственном проявлении заболевания возможно применение локорегиональной химиотерапии.
- II линия химиотерапии (оксалиплатин или иринотекан) показана больным с удовлетворительным общим состоянием^C [39].
- Внутривенная внутриартериальная химиотерапия с использованием 5-фторурацила или флоксуридина увеличивает число объективных ответов с 14 до 41% при изолированном метастатическом поражении печени. Однако повышение выживаемости в настоящее время не доказано^A [21].

Использование Ронколейкина[®] в сочетании с полихимиотерапией при лечении распространённого рака толстой кишки позволяет добиться положительного эффекта у 77,2% пациентов и двукратного возрастания стабилизации процесса в сравнении с контролем. При лечении колоректального рака, осложнённого метастазами в печень, применение Ронколейкина[®] в составе регионарной артериальной эмболизации (РАЭ) приводит к уменьшению размеров опухолевых узлов или задержке их роста у 100% пациентов, не вызывает осложнений (по сравнению с химиоэмболизацией) в ближайшем и отдалённом (более 6 мес) периодах и улучшает качество жизни пациентов. Введение Ронколейкина[®] безопасно и позволяет добиться увеличения продолжительности жизни пациентов.

Схема применения:

Схема №1: Ронколейкин[®] в/в через день по 0,5 мг до курсовой дозы 2,5 мг или по 1,0 мг до курсовой дозы 5,0 мг в сочетании с полихимиотерапией.

Схема №2: Ронколейкин[®] в составе РАЭ в дозе 2,0 мг и в сочетании с липиодолом и инфузиями 5-фторурацила. Лечение начинают через 6–10 мес после удаления первичной опухоли с последующим повторением через 1–2 мес, всего проводят 2–3 курса РАЭ в год.

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА БОЛЬНЫМИ КОЛОРЕКАЛЬНЫМ РАКОМ

Цель наблюдения – выявление операбельных единичных метастазов в печень или лёгкие. Пристальное послеоперационное на-

блюдение показано больным, возраст и общее состояние которых позволяют проводить операцию на печени или лёгком.

- Имеются веские доказательства того, что удаление аденоматозных полипов с последующим колоноскопическим наблюдением уменьшает количество случаев КРР. Последующие интервалы между наблюдениями могут быть несколько большими, чем считалось раньше. Пациентов необходимо разделить на группы низкого и высокого риска по последующему появлению прогрессирующего аденом. Ирригоскопия с двойным контрастированием — менее точный способ выявления аденоматозных полипов при наблюдении. Цель наблюдения за больными после хирургического лечения курабельного рака такая же, как и при наблюдении за больными после полипэктомии. Наблюдение за больными с воспалительными заболеваниями кишечника с проведением колоноскопии каждые 1–2 года позволит выявить ранний рак и дисплазию в большом проценте случаев у тех больных, у которых рак развивается на фоне воспалительных заболеваний кишечника.
- После удаления аденоматозного полипа необходимо начать программу колоноскопического наблюдения. Как правило, первую контрольную колоноскопию следует проводить спустя 3–5 лет, срок определяется количеством удалённых полипов и степенью их патологического изменения. Некоторым пациентам следует провести колоноскопию раньше, если кишка не была хорошо очищена или были множественные или озлокачествленные полипы. После хирургического лечения рака колоноскопию обычно проводят через 6–12 мес, а затем в те же сроки, что и после полипэктомии. При длительно существующем воспалительном заболевании кишечника для выявления рака или дисплазии колоноскопию необходимо проводить каждые 1–2 года.

Обследование

- Анамнез и клинические проявления.
- Физикальное обследование. Не следует забывать о пальцевом ректальном исследовании и пальпации промежности.
- При каждом обследовании следует определять титр карциноэмбрионального Ag в сыворотке крови.
- При наблюдении в послеоперационном периоде оставшуюся после резекции часть толстой кишки необходимо обследовать 1–2 раза.
- После передней резекции анастомоз следует обследовать эндоскопически.

- Через 5 лет после операции для обнаружения новых опухолей у больных моложе 65 лет до достижения 70-летнего возраста проводят эндоскопическое обследование оставшейся части кишки.
 - Также больным раком прямой и ободочной кишки в послеоперационном периоде ежегодно проводят ирригоскопию, КТ.
- Американской гастроэнтерологической ассоциацией в 1989 г. сформулирован алгоритм по вопросам послеоперационного ведения больных РТК. Его порядок представлен в табл. 2.

Таблица 2. Алгоритм ведения больных КРР (срок после резекции первичной опухоли и порядок обследования)

Порядок обследования	До 2 лет	3–4 года	4 года и более
Определение СЕА	Каждые 2 мес	Каждые 4 мес	Раз в год
Осмотр врача	Каждые 3–6 мес	Каждые 6–12 мес	Раз в год
Реакция кала на скрытую кровь	Каждые 3–6 мес	Каждые 6–12 мес	Раз в год
Колоноскопия	Раз в год	Раз в 3 года	Раз в 3 года
Сигмоскопия	Раз в 6 мес	Раз в 6–12 мес	Раз в 6–12 мес
Рентгеноскопия грудной клетки	2 раза в год	Раз в год	Раз в год

ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ РАКА ОБОДОЧНОЙ И ПРЯМОЙ КИШОК

Группы риска

- Больные раком ободочной и прямой кишок.
- Больные с аденомами кишечника.
- Больные с доминантно наследуемой предрасположенностью к раку ободочной и прямой кишок:
 - ◇ наследственный неполипозный рак ободочной и прямой кишок;
 - ◇ наследственный аденоматоз толстой кишки.
- Больные неспецифическим язвенным колитом.
- Семейный анамнез рака ободочной и прямой кишок.

Метод исследования

Колоноскопия.

Рекомендуемая частота обследования

Больные раком ободочной и прямой кишок или аденомой (в возрасте моложе 70 лет).

- Каждые 2–3 года:
 - ◇ наследственный неполипозный рак толстой кишки и аденома;
 - ◇ множественный рак ободочной и прямой кишок;
 - ◇ множественные аденомы.
- Каждые 4–5 лет:
 - ◇ раке ободочной и прямой кишок;
 - ◇ единичная крупная аденома;
 - ◇ аденома с умеренной или тяжёлой дисплазией;
 - ◇ ворсинчатая или канальцево-ворсинчатая аденома.
- Каждые 5–10 лет при одиночной (малой) тубулярной аденоме; необходимость наблюдения при одиночной тубулярной аденоме диаметром менее 5 мм отсутствует.
- Длительное наблюдение за больными в возрасте старше 70 лет проводят только при наличии специальных показаний.

Неспецифический язвенный колит

- При неспецифическом язвенном колите, длящемся более 8 лет, необходимо проведение колоноскопии каждые 2–3 года.
- В невыборочных биоптатах проводят исследование слизистой оболочки для определения степени дисплазии. Для выявления дисплазии при гистологическом исследовании необходим опыт. При обнаружении и подтверждении дисплазии производят профилактическую колэктомия.
- Диагностика карциномы, сочетающейся с колитом, затруднена. Опухоль обычно неэкзофитная или циркулярная и может выглядеть как доброкачественная стриктура или плохо отграниченная бляшка.

Наследственный аденоматоз толстой кишки и наследственный неполипозный колоректальный рак

- Оба заболевания относят к раку, наследуемому аутосомно-доминантно. Если не была произведена профилактическая колэктомия (при аденоматозе у лиц в возрасте 20–25 лет) или профилактическое удаление аденомы (при наследственном неполипозном раке ободочной и прямой кишок, выявленном при скрининговых колоноскопиях, проводимых с 3-летним интервалом), лица с отягощённой наследственностью обычно заболевают в возрасте до 40 лет.
- В некоторых странах имеются национальные регистры, содержащие информацию обо всех семейных случаях этих заболеваний. Скрининговое обследование пациентов, относящихся к

группе риска, осуществляют лица, ответственные за поддержание регистра.

ПРОГНОЗ

Прогноз и вероятность рецидивирования опухоли можно приблизительно оценить, опираясь на её стадии по Dukes и степень дифференцировки (низкая, средняя, высокая). В ближайшем будущем дополнительным методом исследования может стать молекулярное определение микрометастазов опухоли.

Риск рецидива

- Опухоли стадии А по Dukes (если стадия установлена верно) не рецидивируют.
- Высокодифференцированные опухоли стадии В по Dukes рецидивируют редко, низкодифференцированные рецидивируют чаще.
- Высокодифференцированная карцинома стадии С по Dukes с метастазами в лимфатические узлы, прилегающие к опухоли (С₁ по Dukes), может быть полностью излечена.
- Низкодифференцированные опухоли стадии С по Dukes с метастазами в областях, расположенных вблизи удалённой брыжейки (С₂ по Dukes), практически всегда рецидивируют.
- Карцинома стадии D по Dukes может быть излечена, если одиночный метастаз в печень можно удалить хирургическим путём. Прогноз у таких больных аналогичен среднестатистическому прогнозу у больных раком ободочной и прямой кишок.

Таблица 3. Классификация Dukes и прогноз рака ободочной и прямой кишок

Стадия	Признаки	Частота, %	5-летняя выживаемость, %
A	Опухоль не выходит за пределы слизистой оболочки	20–25	Более 90
B	Опухоль прорастает мышечную оболочку	40–45	60–70
C	Поражены лимфатические узлы	15–20	35–45
D	Отдалённые метастазы или рецидив опухоли	20–30	0–5
Все стадии (при оптимальной терапии)			50–60

Литература

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Статистика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в 2000 году / Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. — Мою : РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2002. — С. 85–106.
2. Воробьев Г.И., Одарюк Т.С., Капуллер Л.Л. и др. Техника и непосредственные результаты операций по поводу рака прямой кишки, сопровождающихся сохранением вегетативной нервной системы органов малого таза. VII Российский онкологический конгресс. — С. 65–67.
3. Переводчикова Н.И., Реутова Е.В. Химиотерапия колоректального рака // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9, № 22. — С. 968–973.
4. Тимофеев Ю.М. Колоректальный рак: современные аспекты диагностики и лечения // Там же. — 2004. — Т. 12, № 11. — С. 653–656.
5. Audisio R.A., Setti Carraro P., Segala M. et al. Follow-up in colorectal cancer patients: a cost-benefit analysis // Ann. Surg. Oncol. — 1996. — Vol. 3.— P. 349.
6. Balslev I., Peterson M., Teglbjaerg P.S. et al. Post-operative radiotherapy in Dukes' B and C carcinoma of the rectum and rectosigmoid. A randomized multicentre study // Cancer. — 1986. — Vol. 58. — P. 22–28.
7. Bates S.E., Longo D.L. Use of serum tumor markers in cancer diagnosis and management // Semin. Oncol. — 1987. — Vol. 14. — P. 102.
8. Bazzoli F., Fossi S., Sottili S. et al. The risk of adenomatous polyps in asymptomatic first-degree relatives of persons with colon cancer // Gastroenterology. — 1995. — Vol. 109. — P. 783–788.
9. Bonelli L., Martines H., Conio M. et al. Family history of colorectal cancer as a risk factor for benign and malignant tumours of the large bowel. A case-control study // Int. J. Cancer. — 1988. — Vol. 41. — P. 513–517.
10. Brady P.G., Straker R.J., Goldschmid S. Surveillance colonoscopy after resection for colon carcinoma // South. Med. J. — 1990. — Vol. 83. — P. 765–768.
11. Burke P., Mealy K., Gillen P. et al. Requirement for bowel preparation in colorectal surgery // Br. J. Surg. — 1994. — Vol. 81. — P. 907–910.
12. Clarke C., Nine K.R., Dykes P.W. et al. Carcinoembryonic antigen and smoking // J. R. Coll. Physicians Lond. — 1980. — Vol. 14. — P. 227–230.
13. Cohen A.M., Shank B., Friedman M.A. Colorectal cancer // Cancer Principle a Practice of Oncology / eds. DeVita V.S. et al. — 1989. — P. 895–964.
14. Collins R., Scrimgeour A., Yusuf S. et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin // N. Engl. J. Med. — 1988. — Vol. 318. — P. 1162–1173.
15. Deyhle P. Dickdarm Karzinom // Schweiz. Apoth. Ztg. — 1975. — Bd 113. — S. 491–508.
16. Dodds S., Dodds A., Vakis S. et al. The value of various factors associated with rectal bleeding in the diagnosis of colorectal cancer // Gut. — 1999. — Vol. 44. — P. 99.

17. *Efficacy* of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. Intern. Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators // *Lancet*. — 1995. — Vol. 345. — P. 939–944.
18. *Ellis B.G., Baig K.M., Senapati A. et al.* Common modes of presentation of colorectal cancer patients // *Colorect. Dis.* — 1999. — Vol. 1. — Suppl. 24.
19. *Fearon E.R.* Genetic alterations underlying colorectal tumorigenesis // *Cancer. Surv.* — 1992. — Vol. 12. — P. 119–136.
20. *First Consult* (MD Consult, 2004).
21. *Fleischer D.E., Coldberg S.B., Browning T.H. et al.* Detection and surveillance of colorectal cancer // *JAMA*. — 1989. — Vol. 261. — P. 580.
22. *Gastrointestinal Tumor Study Group.* Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer // *N. Engl. J. Med.* — 1986. — Vol. 315. — P. 1294–1295.
23. *Giacchetti S., Itzhaki M., Gruia G. et al.* Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery // *Ann. Oncol.* — 1999. — Vol. 10, N 6. — P. 663–669.
24. *Giacchetti S., Perpoint B., Zidani R. et al.* Phase III multicentre randomised trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2000. — Vol. 18, N 1. — P. 136–147.
25. *Giacosa A., Franceschi S., La Vecchia C. et al.* Energy intake, overweight, physical exercise and colorectal cancer risk // *Eur. J. Cancer Prev.* — 1999. — Vol. 8. — Suppl. 1. — P. 53–60.
26. *Giovannucci E., Colditz G.A., Stampfer M.J. et al.* A prospective study of cigarette smoking and risk of colorectal adenoma and colorectal cancer in U.S. women // *J. Natl Cancer Inst.* — 1994. — Vol. 86. — P. 192–199.
27. *Gold P., Freedman S.O.* Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system // *J. Exp. Med.* — 1965. — Vol. 122. — P. 467–481.
28. *Gooszen A.W., Geelkerken R.H., Hermans J. et al.* Quality of life with a temporary stoma // *Dis. Colon Rectum*. — 2000. — Vol. 43. — P. 650–655.
29. *Guidelines for the management of colorectal cancer (2001).* Issued by The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland.
30. *Haller D.G.* New Approaches to Adjuvant Therapy for Colorectal Cancer. Abstr. 3rd International Conference Perspectives in Colorectal Cancer, a consensus meeting. — Dublin, 2001. — P. 107–111.
31. IMPACT B2 (International multicentre pooled analysis of B2 colon cancer trials) investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer // *J. Clin. Oncol.* — 1999. — Vol. 17. — P. 1356–1363.
32. *Kapiteijn E., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al.* Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345. — P. 638–646.
33. *Karanja N.D., Corder A.P., Bearn P. et al.* Leakage from stapled low anastomosis after total mesorectal excision for carcinoma of the rectum // *Br. J. Surg.* — 1994. — Vol. 81. — P. 1224–1226.

34. Laurie J.A., Moertel C.G., Fleming T.R. et al. Surgical adjuvant therapy of large bowel carcinoma. An evaluation of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil // *J. Clin. Oncol.* — 1989. — Vol. 7. — P. 1447–1456.
35. Lee I.M., Paffenbarger R.S.Jr., Hsieh C. Physical activity and risk of developing colorectal cancer among college alumni // *J. Natl Cancer Inst.* — 1991. — Vol. 83. — P. 1324–1329.
36. Lynch H.T., Smyrk T., Watson P. et al. Hereditary colorectal cancer // *Semin. Oncol.* — 1991. — Vol. 18. — P. 337–366.
37. Mandel J.S., Church T.R., Bond J.H. et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343. — P. 1603–1607.
38. Martenson J., Willett C., Sargent D. et al. A Phase III study of adjuvant radiation therapy, 5-fluorouracil and levamisole vs 5-FU and Lev in selected patients with resected high risk colon cancer: initial results of INT 0130 // *Proc. ASCO.* — 1999, abst. 235a.
39. *Meta-Analysis Group in Cancer.* Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of nonresectable liver metastases from colorectal cancer // *J. Natl Cancer Inst.* — 1996. — Vol. 88. — P. 252–258.
40. Moertel C.G., Fleming T.R., McDonald J.S. et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report // *Ann. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 122. — P. 321–326.
41. *National Institute for Clinical Excellence.* Technology Appraisal Guidance No. 17. — Lond., 2000.
42. *NHS Executive.* Recurrent and advanced disease // *Improving Outcomes in Colorectal Cancer: The Research Evidence.* — 1997, CCO1200. P. 98–125.
43. Northover J. Carcinoembryonic antigen and recurrent colorectal cancer // *Gut.* — 1986. — Vol. 27. — P. 117–122.
44. O'Connell M.J., Maillard J.A., Kahn M.J. et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer // *J. Clin. Oncol.* — 1997. — Vol. 15. — P. 246–250.
45. Padhani A.R. Advances in imaging of colorectal cancer // *Clin. Rev. Oncol. Hematol.* — 1999. — Vol. 30. — P. 189–199.
46. Page C.P., Bohnen J.M.A., Fletcher J.R. et al. Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds. Guidelines for clinical care // *Arch. Surg.* — 1993. — Vol. 128. — P. 79–88.
47. Parkin D.M., Pisani P., Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985 // *Int. J. Cancer.* — 1993. — Vol. 54. — P. 594–606.
48. Parkin D.M., Whelan S.L., Ferlay J. et al. Cancer Incidence in Five Continents // *IARC Sci. Publ.* — 1997. — Vol. VII. — P. 143.
49. Pazdur R., Coia L., Wagman L.D., Ayoub J.P. Colorectal and anal cancer // *Cancer Management: A multidisciplinary approach* / eds. R. Pazdur et al. — 1998. — P. 65–93.

50. *Persson A.V., Davis R.J., Villavicencio J.L.* Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism // *Surg. Clin. North Am.* — 1991. — Vol. 71. — P. 1195–1199.
51. *Rocklin M.S., Slomski C.A., Watne A.L.* Postoperative surveillance of patients with carcinoma of the colon and rectum // *Am. Surg.* — 1990. — Vol. 56. — P. 22.
52. *Rossi S., Di Stasi M., Buscarini E. et al.* Percutaneous RT interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer // *Am. J. Roentgenol.* — 1997. — Vol. 122. — P. 759–768.
53. *Scheele J., Stangl R., Altendorf-Hofmann A.* Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history // *Br. J. Surg.* — 1990. — Vol. 77. — P. 1241–1246.
54. *Shehata W., Meyer R.L., Jazy F.K. et al.* Regional adjuvant irradiation for adenocarcinoma of the cecum // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1987. — Vol. 13. — P. 843–846.
55. *Sischy B.* The place of radiotherapy in the management of rectal adenocarcinoma // *Cancer.* — 1982. — Vol. 50. — P. 2631–1637.
56. *Smith R.A. et al.* American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer: Update of Early Detection Guidelines for Prostate, Colorectal, and Endometrial Cancers // *CA Cancer. J. Clin.* — 2001. — Vol. 51. — P. 38–75.
57. *Solbiati L., Lerace T., Goldberg S.N. et al.* Percutaneous US-guided radio-frequency tissue ablation in the treatment of liver metastases. // *Radiol.* — 1997. — Vol. 202. — P. 205–210.
58. *Steele G.* Follow-up plans after “curative” resection of primary colon or rectum cancer // *Colorectal Cancer* / eds. G. Steele, R.T. Osteen. — N.Y., 1986. — P. 247–279 // *Lancet.* — 1990. — Vol. 336. — P. 357.
59. *Steele R.J.C., Hirshman M.J., Mortensen N.J.Mc.C. et al.* Trans Anal Endoscopic Micro-Surgery — initial experience from three centres in the UK // *Br. J. Surg.* — 1996. — Vol. 83. — P. 207–210.
60. UKCCCR. Handbook for the clinicopathological assessment and staging of colorectal cancer. UKCCCR 1989.
61. U.S. Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Prevention Services. — Alexandria : International Medical Publishing; 1996. — P. 89-103 (being updated 2001).
62. *Vogel I., Soeth E., Ruder C. et al.* Disseminated tumor cells in the blood and/or bone marrow of patients with colorectal carcinoma are an independent prognostic factor // *Ann. Oncol.* — 2000. — Vol. 11. — Suppl. 4. — P. 43. Abst. 183.
63. *Wade T.P., Virgo K.S., Li M.J. et al.* Outcomes after detection of metastatic carcinoma of the colon and rectum in a national hospital system // *J. Am. Coll. Surg.* — 1996. — Vol. 182. — P. 353–361.
64. *West of Scotland and Highland Anastomosis Study Group.* Stapling or suturing in gastrointestinal surgery: a prospective randomised study // *Br. J. Surg.* — 1991. — Vol. 78. — P. 337–341.

65. *Williams N.S., Dixon M.F., Johnston D.* Reappraisal of the 5 cm rule of distal excision for carcinoma of the rectum: a study of distal intramural spread and of patient survival // *Br. J. Surg.* — 1983. — Vol. 70. — P. 150–154.
66. *Williams N.S., Durdey P., Johnston D.* The outcome following sphincter-saving resection and abdomino-perineal resection for low rectal cancer // *Ibid.* — 1985. — Vol. 72. — P. 595–598.
67. *Williams N.S., Johnston D.* Survival and recurrence after sphincter saving resection and abdominoperineal resection for carcinoma of the middle third of the rectum // *Ibid.* — 1984. — Vol. 71. — P. 278–282.
68. *Winawer S.L., Fletcher R.H., Miller L. et al.* Colorectal cancer screening: Clinical guidelines and rationale // *Gastroenterology.* — 1997. — Vol. 1. — P. 504–642 (being updated 2001).
69. *Winawer S.J., Stewart E.T., Zauber A.G. et al.* A Comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342. N 24. — P. 1766.
70. *Wolmark N., Wieand H.S., Hyams D.M. et al.* Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02 // *J. Natl Cancer Inst.* — 2000. — Vol. 92, N 5. — P. 388–396.
71. *World Medical Association, Declaration of Helsinki, Ethical principles for medical research involving human subjects, 1964 — last amended October 2000 IV.*

Для информации
использовано
© «ГЭОТАР-Медиа»