

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

В. Солодкий, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор,
В. Чхиквадзе, доктор медицинских наук, профессор,
У. Станоевич, кандидат медицинских наук, **Е. Дехисси**
Российский научный центр рентгенодиагностики, Москва
E-mail: dekhissikate@mail.ru

Диагностика и лечение предраковых заболеваний толстой кишки, а также выявление колоректального рака (КРР) на ранних стадиях способны снизить заболеваемость и смертность от КРР. Оптимизировать применение методов ранней первичной диагностики эпителиальных опухолей толстой кишки (колоноскопия, FOBТ, FIT, виртуальная колоноскопия, определение молекулярно-генетического профиля энтероцитов в кале) и уточняющих методов клинической диагностики (эхография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография) поможет разработка единых протоколов скрининга и диагностической тактики при выявлении КРР. Применение единых стандартов ранней диагностики повысит выявляемость опухолевых заболеваний толстой кишки на ранних стадиях и позволит выбирать оптимальную тактику лечения КРР, что в конечном счете будет способствовать снижению показателей смертности от КРР.

Ключевые слова: колоректальный рак, скрининг, предраковые заболевания толстой кишки, анализ кала на скрытую кровь, колоноскопия, виртуальная колоноскопия, позитронно-эмиссионная томография.

Стремительный рост заболеваемости колоректальным раком (КРР) в мире привел к тому, что за последнее десятилетие частота КРР с 6-го места в структуре онкологической заболеваемости переместилась на 3-е, заболеваемость им составила 13%, что в абсолютных числах выразилось в более 1 млн новых случаев ежегодно [43]. Самые высокие показатели заболеваемости КРР характерны для Австралии/Новой Зеландии, США, Канады и стран Западной Европы, на которые приходится более 412 тыс. вновь заболевших. Самые низкие показатели при общем росте заболеваемости сохраняются в странах Африки (за исключением ЮАР) и Южной и Центральной Азии [21]. В структуре смертности от онкологических заболеваний КРР занимает 2-е место после рака легкого. Ежегодно от КРР умирают более 608 тыс. человек, т.е. 8% от всех умерших от рака [42].

Россия относится к странам с высоким уровнем заболеваемости КРР и смертности от него. В 2010 г. в нашей стране зарегистрировано более 58 тыс. новых случаев КРР; в структуре онкологической заболеваемости в 2008 г. рак ободочной кишки находился на 4-м месте (6,5% случаев), рак прямой кишки — на 5-м месте (4,9%). Соответственно увеличивается и смертность. Так, в структуре общей смертности доля рака толстой кишки в 2008 г. составила 7,0% (3-е место), а доля прямой кишки — 5,8% (4-е место) [9].

Тревожно то, что из 100 впервые выявленных больных КРР более 70 умирают в 1-й год, так как в России при первичном обращении к врачу у 71,4% больных раком ободочной

кишки и у 62,4% — раком прямой кишки диагностируются III–IV стадии заболевания [4].

Столь высокие показатели являются следствием отсутствия в РФ единого протокола ранней диагностики заболевания толстой кишки и протокола лечения пациентов с впервые выявленными отдаленными метастазами КРР. Подобные протоколы разрабатываются и применяются лишь в крупных научных онкологических центрах.

Для снижения заболеваемости и смертности от КРР необходима единая эффективная программа ранней диагностики и лечения доброкачественных и предраковых заболеваний толстой кишки, особенностью которых является длительное бессимптомное течение и высокий риск малигнизации.

При анализе причин ситуации по КРР, сложившейся в мире, видно, что основные из них представлены особенностями «западного» стиля жизни (урбанизация, «западный» тип диеты и гиподинамия на фоне повышенной прооксидантной нагрузки и загрязнения окружающей среды солями тяжелых металлов). «Западный» пищевой рацион характеризуется избыточной калорийностью, высоким потреблением животных жиров, белка и легкоусвояемых углеводов и недостаточным потреблением грубоволокнистой растительной клетчатки [40].

Принято считать, что наиболее существенным фактором развития КРР является высокое содержание в кишечнике желчных кислот как реакция на избыток потребления животных жиров и белков, которые под влиянием микрофлоры кишечника (при высоком потреблении жиров она из сапрофитной превращается в патогенную анаэробную) преобразуются во вторичные желчные кислоты, обладающие в условиях обстипации свойствами эндогенных канцерогенов [12, 40].

В условиях задержки каловых масс при запорах происходит длительный контакт экзогенных и эндогенных канцерогенов с эпителием кишки, последующее повреждение слизистой оболочки кишки и развитие вторичной воспалительной реакции. Отсутствие коррекции пищевого поведения приводит к хроническому волнообразному течению воспаления. При этом в эпителиальных клетках активируются процессы регенерации, преобладают ингибирование апоптоза и активация пролиферации, что вызывает неравномерную гипертрофию слизистой кишки и очаговый склероз стромы [7]. Локальная избыточная регенерация при хроническом воспалении является благоприятным субстратом онкогенеза, занимающего 10–20 лет, с отбором аномальных клеток эпителия, устойчивых к гипоксии в условиях склероза. Так, почти у 20% лиц старше 40 лет при обследовании толстой кишки диагностируются полипы, причем с возрастом частота развития этой патологии повышается и в 50–59 лет достигает 35%. После 50 лет риск возникновения КРР из полипов удваивается в каждую последующую декаду жизни [6]. Фактор множественности имеет важное значение для прогноза заболевания — одиночные полипы редко малигнизируются (в 1–4% случаев) [8]. Множественные полипы, по 5 располагающиеся компактно в I отделе толстой кишки или по 1–2 обнаруживающиеся в нескольких отделах, малигнизируются с частотой до 20% [33]. Основная часть заболевших КРР приходится на старшую возрастную группу. Это можно объяснить тем, что с возрастом в колоноцитах происходит накопление мутаций различных протоонкогенов и генов-супрессоров, так как факторы риска действуют в течение всей жизни [33].

Наиболее изучены и значимы для ранней диагностики КРР гены *K-ras*, *BRAF*, которые кодируют синтез белков семейства GTPases-гидролазных ферментов, участвующих

в процессах сигнальной трансдукции [39]. Мутации данных генов нарушают передачу внутриклеточных сигналов по APC-пути, приводя к нарушениям процессов дифференцировки и апоптоза [7]. Помимо этого, при мутациях гена *BRAF* чрезмерно активируются сигналы от *EGFR*, вовлекая клетку в процессы бесконтрольного деления [16, 38, 39]. Мутации гена *K-ras* встречаются у пациентов с КРР в 20–50% случаев, в то время как мутации гена *BRAF* – в 9–11% случаев. В европейских странах *K-ras*-мутации встречаются достоверно чаще у женщин (44,7%) чем у мужчин (28,2%), тогда как в странах Азии – наоборот (соответственно у 10 и 16,9%). Многие исследователи склонны считать, что различия в распространенности и распределении *K-ras*-мутаций в разных странах объясняются различиями в питании и образе жизни [13, 47].

Более высокий риск развития КРР и молодой возраст заболевших характерны для 25% больных с отягощенным семейным онкологическим анамнезом. У 10% из них КРР наследуется аутосомно-доминантно и первично проявляется множественной аденокарциномой эндометрия и (или) ободочной кишки (синдром Линча). Ряд наследственных синдромов – семейный аденоматозный полипоз, наследственный неполипозный рак толстой кишки, синдромы Гарднера, Пейтца–Джигерса, Блюма, ювенильный полипоз толстой кишки – обуславливают увеличение риска развития КРР, сочетающегося с опухолями других локализаций [1, 5]. В число факторов, повышающих риск развития КРР, входят воспалительные заболевания толстой кишки – неспецифический язвенный колит (НЯК) и болезнь Крона [27].

При изучении связи воспаления и злокачественного роста обнаруживается участие цитокинов воспаления (фактор некроза опухоли- α – ФНО α , интерлейкин-6 – ИЛ6, интерлейкин-1 β – ИЛ1 β) и клеток иммунной системы в процессах канцерогенеза [7].

Однако крупнейшее на сегодня последнее когортное исследование, проводимое в Дании в течение 30 лет, показало, что в целом риск развития КРР у пациентов с диагностированным НЯК и болезнью Крона сравним с таковым в общей популяции. Имеют значение продолжительность заболевания и степень поражения. У пациентов, которым диагноз НЯК был поставлен в детском или подростковом возрасте (от 0 до 19 лет), риск развития КРР больше, чем у тех, у кого заболевание диагностировано в возрасте 20–39 лет. По данным мета-анализа [27], риск развития КРР у пациентов с НЯК равен 2% при 10-летней длительности заболевания, 8% – при 20-летней и 18% – при 30-летней.

Риск развития КРР при болезни Крона также зависит от активности заболевания (степени поражения) и длительности его течения, но все же он менее существенен и составляет около 1% такового в общей популяции. При оценке влияния распространенности воспалительного процесса на риск развития КРР установлено, что у пациентов с пан-колитом и правосторонней локализацией воспаления риск больше, чем при левостороннем колите, проктите и проктосигмоидите [20, 31].

Традиционно диагностические усилия направлялись на раннее выявление КРР, а не предраковых заболеваний толстой кишки. Однако в последние годы на первый план выходят диагностика и терапия облигатных предраковых заболеваний, что представляет собой наиболее эффективную меру первичной профилактики КРР [14].

Высокоэффективная программа скрининга у лиц 50–74 лет, не имеющих в семейном анамнезе КРР, предусматривает проведение ежегодного или 1 раз в 2 года анализа кала на скрытую кровь (ФОВТ), сигмоскопии 1 раз в 5 лет и колоно-

скопии 1 раз в 10 лет, начиная с 40 лет. Для лиц, имеющих родственников, больных КРР, возраст начала выполнения колоноскопии рассчитывается так: возраст младшего заболевшего в семье минус 10 лет [15].

Несмотря на высокую эффективность данной программы, ее соблюдают не во всех странах. Так, рекомендации по скринингу в Канаде предусматривают только ежегодное ФОВТ-исследование [41].

Различия в скрининговых программах разных стран свидетельствуют о нерешенности проблемы эффективной ранней диагностики предрака и рака толстой кишки и необходимости разработки единых эффективных стандартов скрининга, применение которых позволит снизить риск заболеваемости и смертности от КРР в мире. В России в настоящее время не существует ни одной утвержденной программы раннего выявления КРР и предраковых заболеваний толстой кишки.

Наиболее распространенный лабораторный скрининговый тест для выявления КРР – анализ кала на скрытую кровь, который широко и достаточно давно используется в европейских странах, хотя его чувствительность и специфичность не являются оптимальными [18]. Ежегодный ФОВТ-анализ позволяет снизить риск смертности от КРР на 15–30% [22, 34]. Положительные результаты анализа ускоряют выполнение колоноскопии, удаление аденом и выявление предраковых поражений толстой кишки, в результате чего риск заболеваемости КРР снижается до 20% [34]. В последнее время все чаще предпочитают иммунохимическое исследование кала на скрытую кровь (FIT), которое более специфично и чувствительно, чем ФОВТ, благодаря применению современных технологий [15].

Однако при использовании названных методов не всегда фиксируются мелкие некровоточащие полипы, нередко встречаются ложноположительные и ложноотрицательные результаты. Преимуществом FIT перед ФОВТ является отсутствие реакции с животным гемоглобином, находящимся в кишке при несоблюдении диеты перед проведением анализа [22].

С целью преодоления этих недостатков в последние годы прилагаются значительные усилия для выявления специфических ДНК-маркеров КРР в кале [10]. Наиболее перспективно в этом отношении определение мутаций генов *K-ras*, *BRAF*, а также *CNRIP1*, *FBN1*, *INA* и *SNCA*, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью в обнаружении как КРР, так и аденом [46]. Данные клинических исследований по определению ДНК-маркеров в образцах кала и крови указывают на их пригодность для ранней диагностики КРР [16, 24, 30, 36, 45]. Недостатком метода является необходимость выделения и идентификации малого количества ДНК колоноцитов в материале на фоне большого количества генетического материала микроорганизмов. Соли желчных кислот, продукты распада гемоглобина и сложные полисахариды в фекальных образцах могут выступать в качестве ингибиторов полимеразной цепной реакции, что необходимо преодолеть [37]. Кроме того, при использовании данного метода относительно высока частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов, что ограничивает его широкое применение [16, 18]. Однако развитие технологий получения и обработки материала повышает его чувствительность и специфичность в диагностике доброкачественных предраковых заболеваний, делая его высокоэффективным методом скрининга КРР и приближая конечную цель – снижение заболеваемости КРР и смертности от него [15].

Так или иначе, «золотым стандартом» в диагностике заболеваний толстой кишки остается колоноскопия. Первосте-

пенные задачи колоноскопии – диагностика предопухолевых образований кишки (аденом) с возможностью одномоментного их удаления, а также биопсия из измененного участка кишки в целях достоверной гистологической диагностики при первичном обнаружении КРР (рис. 1, 2); кроме того, в задачи колоноскопии входят определение локализации образования, его размеров, визуальная оценка строения и риска развития кровотечения. Однако визуально определяемые размеры опухолей, особенно эндофитных, очень часто оказываются заниженными [8]. В связи с этим колоноскопию можно охарактеризовать как метод первичной диагностики заболевания, который необходимо дополнять рядом других диагностических мероприятий для постановки первоначального клинического диагноза по системе TNM. Последнее может быть осуществлено в специализированном онкологическом учреждении и представляет собой 2-й этап диагностики, на котором определяют алгоритм и спектр дальнейших лечебных мероприятий. Эффективность диагностической колоноскопии как 1-го этапа диагностики КРР напрямую зависит от возможности осмотра всей поверхности слизистой оболочки толстой кишки, что во многом определяется адекватностью подготовки пациента к проведению процедуры [23].

Согласно данным европейских и американских обществ колоректальных и эндоскопических хирургов, при использовании последних модификаций лаважной подготовки в 5–15% случаев выявляются признаки острого воспаления слизистой оболочки толстой кишки в виде диффузной или очаговой гиперемии, утолщения складок, появления мелких эрозий, что часто ведет к гипердиагностике колитов и требует дифференциальной диагностики с истинными предопухолевыми заболеваниями и опухолями толстой кишки [11].

В качестве альтернативы эндоскопической колоноскопии в последнее время рассматривается виртуальная колоноскопия (ВКС) – способ 2D- и 3D-визуализации толстой кишки с помощью многослойной спиральной КТ-технологии (рис. 3, 4). Этот метод обладает высокой диагностической ценностью в обнаружении полипов и КРР и по точности сравним с эндоскопической колоноскопией в обнаружении полипов больше 6 мм в диаметре. Чувствительность метода – 93,8%, специфичность – 96% [28].

Неоспоримое преимущество ВКС – возможность ее применения в топической диагностике КРР с субтотальной obturацией просвета опухолью [29]. Прерогативой ВКС являются изучение толщины стенки кишки, протяженности ее поражения, оценка паракишечных изменений, состояния лимфатического аппарата, брыжейки, а также паренхиматозных органов [28]. К основным недостаткам метода относят невозможность выявления образований диаметром <0,6 см и взятия биоптата [19].

Высокоинформативный метод уточнения диагноза по системе TNM – комплексная эхография, которая дает возможность определить локализацию опухоли в толстой кишке, ее размеры, точно оценить местное, регионарное и отдаленное распространение КРР [2]. Возможна оценка состояния всей толщины кишечной стенки вплоть до серозной оболочки, а также близлежащих и отдаленных органов и структур брюшной полости [25]. В то же время эхографическое исследование малопригодно для диагностики предраковых заболеваний толстой кишки. Оно, несмотря на свои преимущества, как правило, позволяет выявлять лишь структурные изменения, но не дает объективной информации о степени злокачественности опухолей и особенностях их метаболизма [19, 28]. Эти данные можно теперь получить, применяя методы ядерной медицины, такие, как однофотонная эмиссионная компьютерная и позитронно-эмиссионная (двухфотонная) томография (ПЭТ). Последние позволяют визуализировать функциональные процессы, протекающие в условиях нормы и при возникновении неопластической патологии, проводить «неинвазивную биопсию» [17, 32]. Совмещенная ПЭТ обеспечивает возможность визуализировать за 1 обследование морфологические и функциональные изменения одновременно [35].

Одновременно получая и сравнивая анатомические (компьютерная томография – КТ) и функциональные изображения (ПЭТ), можно точно установить стадию опухолевого процесса по системе TNM [35]. В оценке местного распространения рака толстой кишки совмещенная ПЭТ-КТ превосходит КТ при I–III стадиях опухолевого процесса, так как выявляет патологические изменения (гиперфиксация радиофармпрепарата) до появления структурных изменений кишки, видимых

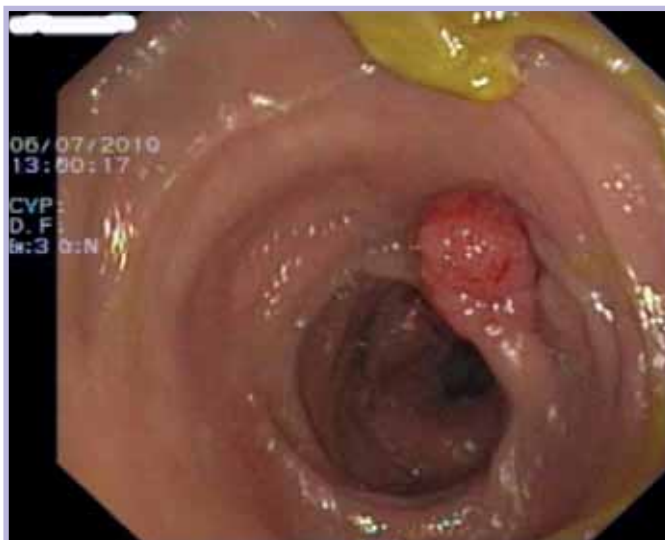


Рис. 1. Визуализация полипа восходящей ободочной кишки при колоноскопии



Рис. 2. Электроэксцизия выявленного полипа восходящей ободочной кишки

при КТ. При стадии Т4 диагностические возможности ПЭТ-КТ и КТ одинаковы [29].

Совмещенная ПЭТ-КТ значительно повышает эффективность уточняющей диагностики рака толстой кишки и является высокоэффективным методом распознавания местных рецидивов и признаков генерализации опухолевого процесса. Чувствительность метода в выявлении рецидива КРР – 98%, специфичность – 97%, точность – 96% [26, 32, 44].

Использование современных методов лучевой диагностики и компьютерного моделирования в предоперационном обследовании больных КРР способствует выбору адекватного объема хирургического вмешательства с повышением количества радикальных операций (с 50,0 до 82,0%), снижением частоты послеоперационных осложнений (с 39,0 до 8,0%), уменьшением ранней летальности (с 8,0 до 4,0%), что благоприятно сказывается на прогнозе и общей выживаемости больных [3].

Таким образом, в настоящее время в арсенале врача имеются методы ранней первичной диагностики эпителиальных опухолей толстой кишки (колоноскопия, FOBT, FIT, ВКС, определение молекулярно-генетического профиля энтероцитов в кале) и методы, необходимые для уточнения клинического диагноза по системе TNM (эхография, КТ, магнитно-резонансная томография, ПЭТ), что позволяет выбрать оптимальную тактику лечения КРР благодаря оценке объема опухолевого поражения и диагностике регионарного и отдаленного метастазирования. Оптимизировать применение указанных методов поможет разработка единых протоколов скрининга и диагностической тактики. Большое практическое значение имеют разработка и внедрение новых методов скрининга, предусматривающих выявление молекулярных маркеров ранних (доморфологических) стадий опухолевого процесса, а также первичная профилактика КРР, направленная на формирование и поддержание здорового образа жизни в популяции.

Список литературы см. на сайте редакции www.rusvrach.ru

EARLY DIAGNOSIS OF COLORECTAL CANCER

Professor **V. Solodky**, MD, Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences; Professor **V. Chkhikvadze**, MD; **U. Stanoevich**, Candidate of Medical Sciences, **E. Dekhissi**
Russian Scientific Center Rentgenoradiology, Moscow

The diagnosis and treatment of colonic precancers and the detection of early-stage colorectal cancer (CRC) are able to reduce CRC morbidity and mortality. Elaboration of unified protocols for screening and diagnostic tactics

in the detection of CRC will help optimize the use of early primary diagnostic methods for colonic epithelial tumors (colonoscopy, fecal occult blood test, fecal immunochemical test, virtual colonoscopy, determination of the molecular genetic profile of enterocytes in the feces) and confirmatory clinical diagnostic techniques (echography, computed tomography, magnetic resonance imaging, positron emission tomography). The use of unified standards for early diagnosis will increase the detection rate of early-stage colonic tumor diseases and will be able to choose an optimal treatment policy for CRC, which will, in the long run, contribute to the reduction of CRC mortality rates.

Key words: colorectal cancer, screening, colonic precancers, fecal occult blood test, colonoscopy, virtual colonoscopy, positron emission tomography.

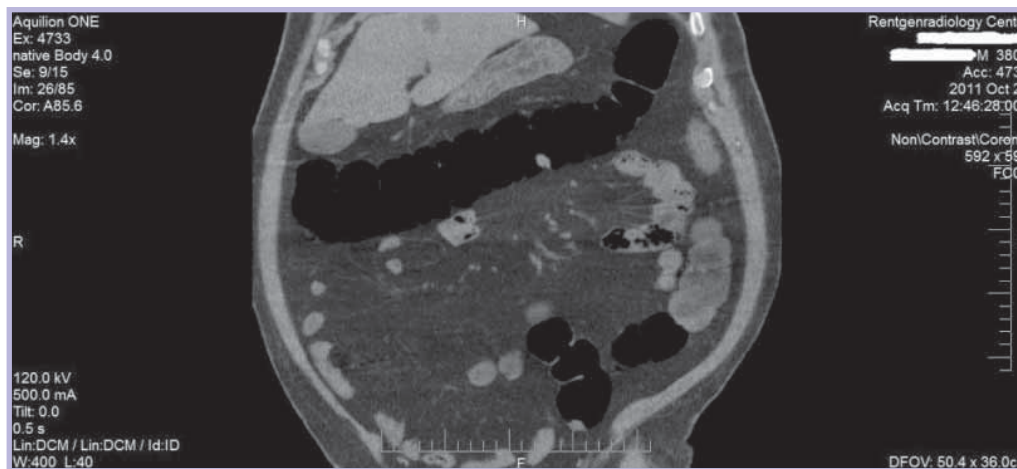


Рис. 3. Визуализация полипа поперечной ободочной кишки при КТ-реконструкции



Рис. 4. Визуализация полипа при ВКС