

УДК 616.351-006.6

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК

(Обзор литературы)

О.Т. Ахметжанов

Рассматриваются вопросы распространенности колоректального рака, лабораторные и инструментальные методы ранней диагностики колоректального рака и его скрининг.

Ключевые слова: колоректальный рак; скрининг; ранняя диагностика; колоноскопия; i-FOBT.

COLORECTAL CANCER

(Review)

O.T. Akhmetzhanov

The article considers questions of the prevalence of colorectal cancer, laboratory and instrumental methods of early diagnosis of colorectal cancer and its screening.

Keywords: colorectal cancer; screening; early diagnosis; colonoscopy; i-FOBT.

Распространенность колоректального рака. Колоректальный рак (КРР) – понятие, объединяющее рак толстой кишки (colon) и рак прямой кишки (rectum).

Согласно базе данных Globocan Международного агентства по изучению рака (IARC), в 2012 г. колоректальный рак являлся третьим (после бронхолегочного рака и рака простаты) наиболее распространенным видом рака у мужчин (746 тыс. случаев, 10,0 % от общего числа) и вторым (после рака молочных желез) у женщин (614 тыс. случаев, 9,2 % от общего числа) по всему миру. Почти 55 % случаев происходит в более развитых регионах. Существует широкий географический разброс заболеваемости по всему миру и географические модели у мужчин и женщин очень похожи (таблица 1): показатели заболеваемости колеблются в десять раз у обоих полов по всему миру, самые высокие оценочные показатели отмечаются в Австралии / Новой Зеландии (ASR 44,8 и 32,2 на 100 тыс. у мужчин и женщин, соответственно), а самый низкий – в Западной Африке (4,5 и 3,8 на 100 тыс., соответственно).

Смертность ниже (694 тыс. смертей, 8,5 % от общего числа) с большим количеством смертельных случаев (52 %) в менее развитых регионах мира, что отражает более низкий уровень выживания в этих регионах. Существует меньшая изменчивость показателей смертности во всем мире

(в шесть раз – у мужчин, четыре раза – у женщин), по самым высоким оценкам, показатели смертности у обоих полов в странах Центральной и Восточной Европы (20,3 на 100 тыс. – для мужчин, 11,7 на 100 тыс. – у женщин), а самый низкий в Западной Африке (3,5 и 3,0, соответственно).

По прогнозам, абсолютное число случаев КРР в мире в следующие два десятилетия увеличится в результате роста населения в целом, и его старения как в развитых, так и в развивающихся странах.

Чаще всего КРР возникает из аденом толстой кишки и в отдельных случаях – у пациентов с генетически детерминированными синдромами полипоза или воспалительными заболеваниями кишки (ВЗК). Имеются сообщения, полученные при проведении колоноскопии в рамках скрининга, о том, что распространенность аденоматозных полипов составляет 18–36 % [1, с. 2].

Риск развития колоректального рака в течение всей жизни, по данным В.Т. Ивашкина, составляет у мужчин 6,02 %, а у женщин – менее 5,77 %. Он же сообщает о значительном росте риска заболеваемости КРР после 50 лет и возрастании его частоты за последние 20 лет на 0,3 % при уменьшении смертности на 15,5 %. Пятилетняя выживаемость за последние 5 лет возросла с 46 до 62 %, однако величина этого показателя целиком определяется стадией болезни на момент постановки диагноза.

Таблица 1 – Скрининг колоректального рака в некоторых странах

Страна	Возраст, лет	Особенности
Англия	50–74	Национальная скрининговая программа, включающая анализ кала на скрытую кровь.
Дания	50–74	В двух советах округов.
Финляндия	60–69	В нескольких муниципалитетах.
Франция	50–74	В 22 департаментах. Анализ кала на скрытую кровь (FOBT) раз в два года. При положительном результате проводится колоноскопия.
Латвия	50 и старше	Ежегодно.
Словакия	Старше 50 лет	Людам с наследственной предрасположенностью и людам с больной толстой кишкой назначается скрининг, который также оплачивается компаниями медицинского страхования.
Чешская Республика	Начиная с 50 лет	Через каждые два года посредством лабораторного анализа кала на скрытую кровь. С 2000 г. скрининг был включен в процедуру бесплатного профилактического осмотра. Расходы терапевтам возмещает фонд медицинского страхования.
Казахстан	50–70 лет	Национальная скрининговая программа каждые два года анализ кала на скрытую кровь, в случае положительного результата – колоноскопия [8]

При локальной форме рака она составляет 92 %, при раке с регионарными метастазами – 64 %, при раке с отдаленными метастазами – 7 %. В 41 % случаев диагностика происходит на стадии неинвазивного рака, в 35 % – рака с метастазами в регионарные лимфатические узлы, в 16 % – рака с отдаленными метастазами [2].

В Республике Казахстан в 2010 г. заболеваемость колоректальным раком составила 15,7, смертность 9,5 (на 100 тыс. населения) [3].

Доказательства необходимости скрининга КРР. Существуют надежные доказательства того, что снижение уровня смертности от колоректального рака может быть достигнуто путем выявления и лечения ранних его форм наряду с выявлением и удалением аденоматозных полипов [4].

По данным М.П. Захараш (2011), большинство пациентов (60 %) поступают в онкологические, хирургические, колопроктологические стационары с запущенными стадиями заболевания, нередко на фоне развившихся осложнений, таких как кишечная непроходимость, параканцероматозные инфильтраты, абсцесс, кровотечение [5].

Данные обстоятельства значительно снижают результаты лечения этих пациентов. Операции, выполняемые на пике клинических проявлений, сопровождаются осложнениями в 60 %, а летальность достигает 20–54,5 % против 10–12 и 2–4 %, соответственно, при плановых операциях [6].

Все это говорит о том, что необходим механизм для выявления колоректального рака и предраковых форм на более ранней стадии, и достигается это с помощью скрининга. Понятие “скрининг” (применимо к неопластической патологии толстой кишки) – это выявление пациентов с наиболее вероятным наличием колоректального рака

(КРР) или аденоматозных полипов среди лиц без симптомов данной патологии.

Имеются веские доказательства того, что удаление аденоматозных полипов с последующим колоноскопическим наблюдением уменьшает количество случаев КРР [7, с. 3]. В подтверждение актуальности раннего выявления колоректального рака ниже представлена таблица по скринингу колоректального рака в некоторых странах.

В течение нескольких последних лет накопились определенные данные о том, что количество пациентов, которые заболели КРР или умерли от него, может быть существенным образом уменьшено за счет скрининга и наблюдения за больными. Эти данные в первый раз привели к согласию между многими авторитетными группами в том, что скрининг является эффективным и должен быть рекомендован [7, с. 1].

Все это говорит о потребности поиска новых методов раннего выявления колоректального рака.

Массовые методы ранней диагностики колоректального рака

Анализ кала на скрытую кровь (FOBT).

В норме с калом выделяется 1 мл крови в сутки (или 1 мг Hb на 1 г кала). По мере движения по кишечнику кровь распределяется в каловых массах и подвергается распаду под действием ферментов (пищеварительных и бактериальных) [9, с. 148].

В среднем кровопотеря из опухолей слепой кишки и восходящей ободочной кишки составляет 9,3 мл/сут (от 2 до 28 мл/сут) (Д.М. Хендерсон, 1997). При локализациях дистальнее печеночного изгиба кишки кровопотеря значительно меньше и составляет 2 мл/сут. Это различие, возможно, обусловлено большим размером опухолей проксимальной части толстой кишки. Кровопотеря

из аденоматозного полипа в среднем составляет 1,3 мл/сут вне зависимости от его локализации [9, с. 148–149]. Данное количество крови не изменяет цвет кала и не определяется макро- и микроскопически (так называемая скрытая кровь) и может быть обнаружено с помощью специальных тестов.

Некоторые реакции для выявления скрытой крови основаны на свойстве кровяного пигмента Нб ускорять окислительные процессы. Легкоокисляемое вещество (бензидин, гваяк), окисляясь, меняет цвет [9, с. 148]. Положительная реакция кала на скрытую кровь возможна при многих заболеваниях:

- язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки;
- первичных и метастатических опухолях пищевода, желудка, кишечника, дуоденального сосочка;
- туберкулезе кишечника, неспецифическом язвенном колите;
- инвазиях гельминтами, травмирующими стенку кишечника;
- расширении вен пищевода при циррозах печени и тромбозе селезеночной вены;
- болезни Рандю – Ослера при локализации кровотокащих телеангиоэктазий в любом месте слизистой оболочки пищеварительного тракта;
- брюшном тифе (у больных брюшным тифом с положительными результатами реакции на скрытую кровь в кале макроскопические кровотечения возникают значительно чаще, чем при отрицательных, хотя выраженные кровотечения возможны и без предшествующих скрытых);
- попадании в пищеварительный тракт крови из полости рта и гортани, при трещинах губ, при случайном или умышленном (с целью симуляции) высасывании крови из полости рта и при затекании ее в случаях носовых кровотечений;
- попадании в кал крови из геморроидальных узлов и трещин заднего прохода;
- попадании в кал менструальной крови [9, с. 149–150].

Анализ кала на скрытую кровь с использованием бензидиновой пробы. Также называется проба или реакция Грегерсена, которая позволяет определить гемоглобин в минимальной концентрации 0,05 мг/г кала в течение 2–3 минут.

Положительная реакция указывает на кровотечение в любом участке желудочно-кишечного тракта: кровотечение из десен, разрыв варикозных вен пищевода, эрозивные и язвенные поражения ЖКТ, опухоли любого отдела ЖКТ в стадии распада (С.С. Бубнова и др.), при инвазии власоглавом, после употребления жареного мяса, многих сортов

колбас, ветчины, помидоров, яблок, орехов, слив, ананасов, бананов, а также при приеме некоторых медикаментов, содержащих железо и висмут (А.Е. Гриднев).

Основным недостатком данного метода является невозможность определить, что именно является причиной положительного ответа: скрытая кровь из тканей желудочно-кишечного тракта или, например, десен, или употребление мясных и некоторых других продуктов, или прием лекарственных препаратов.

Реакция с бензидином позволяет выявить только кровопотери, превышающие 15 мл/сут, дает много ложноположительных результатов и в настоящее время практически не используется.

Анализ кала на скрытую кровь с использованием гваяковой пробы. Гваяковая (иногда пишут кваяковая) проба, или проба Вебера, или проба Вебера – Ван Деена, или проба Альмена – Ван Деена, или гемокульт-тест (*англ.* guaiac fecal occult-blood test, gFOBT) – лабораторное, исторически первое биохимическое исследование кала, позволяющее выявить в нем скрытую кровь. Основана на появлении синего окрашивания при взаимодействии раствора перекиси водорода со спиртовым раствором гваяковой смолы в присутствии кровяных пигментов.

Гваяковая проба становится положительной в кале при кровопотере объемом 30–50 мл. Главным достоинством гваяковой пробы является ее простота в исполнении и относительная дешевизна. Недостатки – небольшая чувствительность (меньше 30 % для колоректального рака и 15 % – для аденом) и большой процент ложноположительных результатов, что ограничивает его широкое применение в рутинной клинической практике [10].

Вторым важным недостатком гваяковой пробы является необходимость тщательной подготовки пациентов к тестированию. Пациент должен около трех дней находиться на диете, исключающей прием мясных и ряда других продуктов и лекарств.

Анализ кала на скрытую кровь с использованием порфириновой пробы. Порфирины – природные и синтетические соединения, входят в состав гемоглобина. Метод выявления порфиринов основан на способности растворов этих пигментов давать красную или оранжевую флюоресценцию в ультрафиолетовом свете (флюоресцирующие пигменты). Количественный тест “Гемоквант” (основан на флуоресцентном выявлении порфиринов в кале) обладает вдвое большей чувствительностью по сравнению с гваяковой реакцией, но на него могут оказывать влияние употребление мяса с пищей и прием ацетилсалициловой кислоты

в течение 4 дней до анализа. В норме содержание порфиринов в кале составляет менее 2 мг/г кала; 2–4 мг/г – пограничная зона; выше 4 мг/г – патология [9, с. 148–149].

Анализ кала на скрытую кровь с использованием иммунохимического теста (iFOBT, FIT). Учитывая все эти недостатки традиционных скрининговых тестов, в последние годы разработан совершенно новый метод диагностики кровотечений из ЖКТ для ранней диагностики рака толстой кишки. Речь идет об иммунохимических тестах (например, наборы “Гемоселект”), в которых используют специфические АТ к Hb человека. Они позволяют выявлять в кале только человеческий Hb, поэтому при их использовании нет необходимости ограничений в питании и приеме лекарственных средств. Тесты обладают высокой чувствительностью – обнаруживают даже 0,05 мг Hb на 1 г кала (обычно значения выше 0,2 мг/г кала считают положительным результатом теста). Они не выявляют кровотечения из верхних отделов ЖКТ, что позволяет использовать их целенаправленно для диагностики опухолевых поражений толстой кишки. Иммунохимические тесты положительны в 97 % случаев рака толстой кишки при единичном исследовании и в 60 % – при аденоматозных полипах размерами более 1 см. В 3 % случаев тесты могут быть положительными при отсутствии опухоли в толстой кишке [9, с. 149–150].

Опыт использования иммунохимических тестов зарубежными клиниками показывает, что исследование кала на скрытую кровь позволяет выявлять рак толстой кишки на ранних стадиях развития и приводит к снижению смертности на 25–33 %. Кроме того, этот тест является альтернативой эндоскопическому (колоноскопия) методу скрининга рака толстой кишки. Регулярное скрининговое исследование кала на скрытую кровь приводит к снижению случаев обнаружения рака толстой кишки на последней стадии развития на 50 % (Д.М. Хендерсон, 1997) [9, с. 149–150].

Иммунохимические тесты бывают количественными (т. е. можно получить цифровое значение количества крови в стуле) и качественными (т. е. можно получить только результат “есть/нет”). Количественную оценку можно провести только в лаборатории, тесты для домашнего использования бывают только качественными.

Тест на ДНК в кале. Предполагается, что выявление измененной ДНК в образцах кала может стать возможным методом раннего выявления колоректального рака. Однако оптимальное количество молекулярных маркеров предстоит еще установить, а пригодность таких тестов для обследования больших групп населения еще не установлена.

Эндоскопия. Колоноскопия позволяет непосредственно обследовать внутреннюю поверхность толстой кишки. С помощью этого метода можно выявить колоректальные полипы и опухоли, она также используется для удаления полипов или взятия образцов ткани для гистологического исследования.

Как специфичность, так и чувствительность колоноскопии при выявлении полипов и новообразований высоки (по меньшей мере, 95 % при больших полипах; см. ниже). По результатам проводимых друг за другом колоноскопий, аденомы диаметром меньше 5 мм исследователи пропускают в 15–25 % случаев, а аденомы диаметром 10 мм или больше – лишь в 0–6 % случаев.

Пока нет проспективных рандомизированных исследований, в которых бы оценивалось влияние колоноскопии на заболеваемость или уровень смертности. Однако, по данным математического моделирования, отдаленные результаты полипэктомии (из United States National Polyp Study) показывают почти в 90 % снижение случаев заболеваемости КРР и смертельных исходов от него. Серьезные осложнения при ее проведении возникают в 1–2 из 1000 случаев [1, с. 8].

Лучевые методы ранней диагностики колоректального рака

Ирригоскопия с двойным контрастированием (ИДК). Чувствительность и специфичность этого метода ниже диагностических показателей, получаемых при проведении колоноскопии и компьютерной томографической колонографии. Даже при наличии больших полипов и опухолей ИДК обладает существенно более низкой чувствительностью (48 %), чем колоноскопия. Кроме того, ИДК дает больше чем колоноскопия ложноположительных результатов (артефакты, определяемые как полипы) [1, с. 8].

Компьютерно-томографическая колонография (виртуальная колоноскопия). Компьютерно-томографическая колонография (КТК). Послойное спиральное компьютерно-томографическое сканирование брюшной полости и таза с последующей цифровой обработкой и анализом изображений может создать как дву-, так и трехмерную реконструкцию просвета толстой кишки (“виртуальная колоноскопия”).

Мета-анализ исследований, в которых КТК использовали для выявления колоректальных полипов и рака, показал высокую чувствительность (93 %) и высокую специфичность (97 %) при наличии полипов размером в 10 или более мм. Однако при комбинации полипов больших и средних размеров (6 мм или несколько больших размеров) чувствительность метода снижалась до 86 %, также и специфичность до 86 %. При исследовании

полипов самых разных размеров разброс показателей чувствительности (от 45 до 97 %) и специфичности (26–97 %) становился слишком большим [1, с. 9].

Литература

1. Практическое руководство Всемирного гастроэнтерологического общества (ВГО) и Международного союза по профилактике рака пищеварительной системы: Скрининг колоректального рака / Prof. S. Winawer 2008. 17 с.
2. *Ивашкин В.Т.* Колоректальный рак / В.Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1999. № 1. С. 88–95.
3. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2010 год (статистические материалы). Алматы, 2011.
4. *Winawer S.J. et al.* Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup // N Engl J Med. 1993. № 329. P. 1977–1981.
5. *Захараш М.П.* Проблемы скрининга колоректального рака в Украине / М.П. Захараш // Здоровье Украины. 2011. № 6. С. 22–23.
6. *Турова Р.А.* Колоноскопия в оценке патологических изменений толстой кишки с позиций раннего выявления рака у лиц старших возрастных групп: дис. ... канд. мед. наук / Р.А. Турова. Кемерово, 2008. 111 с.
7. Изложение позиции OMGE: Колоректальный рак. Скрининг и наблюдение. Подготовлено профессором Sidney J. Winawer и одобрено Комитетом Всемирной организации гастроэнтерологии (WGO/OMGE) по практическим руководствам и публикациям. 2004. С. 3.
8. *Ахметжанов О.Т.* Скрининг колоректального рака в Республике Казахстан: эндоскопическая тактика / О.Т. Ахметжанов // Вестник КPCY. 2016. Т. 16. № 11. С. 100–101.
9. *Кишкун А.А.* Руководство по лабораторным методам диагностики / А.А. Кишкун. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
10. *Чиссов В.И.* Эволюция копро-тестов в активном выявлении колоректального рака / В.И. Чиссов, Н.С. Сергеева, Е.В. Зенкина и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2012. Т. 22. № 6. С. 44–52.