

СКРИНИНГ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Минск БГМУ 2021

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ОНКОЛОГИИ

СКРИНИНГ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2021

УДК 616.345-006.6-07(075.8)

ББК 55.6я73

С45

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 23.12.2020 г. протокол № 14

Авторы: А. В. Прохоров, Г. Е. Тур, А. Э. Колобухов, Е. Г. Мороз

Рецензенты: канд. мед. наук, доц., зав. каф. онкологии Белорусской медицинской академии последипломного образования А. Г. Жуковец; канд. мед. наук, зав. проктологическим отделением 2-й городской клинической больницы Ф. М. Высоцкий

Скрининг колоректального рака : учебно-методическое пособие / А. В. Прохоров [и др.]. – Минск : БГМУ, 2021 – 20 с.

ISBN 978-985-21-0815-7.

Изложены рекомендации по проведению скрининга колоректального рака, разные методы скрининга.

Предназначено для студентов и врачей-интернов всех специальностей.

УДК 616.345-006.6-07(075.8)

ББК 55.6я73

Учебное издание

Прохоров Александр Викторович

Тур Геннадий Евгеньевич

Колобухов Алексей Эдуардович

Мороз Елена Геннадьевна

СКРИНИНГ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. В. Прохоров

Редактор И. А. Соловьёва

Компьютерная вёрстка С. Г. Михейчик

Подписано в печать 25.05.21. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 0,9. Тираж 40 экз. Заказ 202.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978-985-21-0815-7

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2021

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Общее время занятий: 4 ч.

В структуре заболеваемости злокачественными опухолями колоректальный рак (КРР) занимает одну из первых позиций. Ежегодно в мире регистрируется около 950 000 новых случаев КРР и около 500 000 смертей от этого заболевания. В структуре злокачественных новообразований КРР занимает второе место в странах Западной Европы, Северной Америки и Австралии. Считается, что 5–30 % случаев рака толстой кишки генетически детерминированы, а остальные обусловлены факторами окружающей среды. Рост заболеваемости этим видом рака требует дальнейшего изучения эпидемиологии, улучшения методов диагностики и результатов лечения пациентов с данной патологией. Результаты лечения во многом зависят от ранней диагностики. Задачи врачей различных специальностей и системы здравоохранения в целом состоят в разработке и осуществлении методов скрининга для выявления групп риска предопухолевых заболеваний, их лечения, выявлении КРР на ранних стадиях заболевания.

Цель занятия: изучить методы скрининга колоректального рака.

Задачи:

- ознакомиться с эпидемиологией, факторами риска возникновения предопухолевых заболеваний и колоректального рака;
- изучить основные принципы скрининга колоректального рака;
- изучить основные методы скрининга колоректального рака.

Требования к исходному уровню знаний. Для полного усвоения темы студенту необходимо повторить:

- *из анатомии:* анатомические отделы толстой кишки;
- *патологической анатомии:* морфологическое строение предопухолевых заболеваний и опухолей толстой кишки;
- *внутренних болезней:* клинические проявления, осложнения колоректального рака.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Какое место в структуре заболеваемости у мужчин занимает колоректальный рак? У женщин?
2. Какая динамика заболеваемости и смертности от колоректального рака в Республике Беларусь?
3. Какие основные факторы риска возникновения колоректального рака?
4. Какие основные клинические признаки колоректального рака?
5. Какие есть принципы проведения скрининговых исследований?
6. Приведите европейские рекомендации по проведению скрининга колоректального рака.

7. Какие наследственные синдромы являются факторами риска возникновения колоректального рака?
8. Какие существуют основные методы скрининга колоректального рака?
9. Методы исследования кала на скрытую кровь и их преимущества.
10. Эндоскопические исследования, их цель и задачи.
11. Рентгенологические исследования.
12. Опухолевые и тканевые маркеры колоректального рака.
13. Профилактика колоректального рака.
14. Перспективы скрининга колоректального рака в Республике Беларусь.

ВВЕДЕНИЕ

Во всех странах отмечается неуклонный рост заболеваемости КРР наравне с раком легкого по сравнению со злокачественными новообразованиями других локализаций. Заболеваемость в разных странах неодинакова: самые высокие показатели — в Австралии и Новой Зеландии, Европе и Северной Америке, а самые низкие — в Африке и Центральной и Южной Азии. Такие географические различия, по всей видимости, определяются степенью влияния факторов риска КРР: особенностей диеты, вредных привычек, экологических факторов на фоне генетически обусловленной восприимчивости к развитию данного вида рака. Результаты лечения пациентов с КРР напрямую зависят от стадии заболевания.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

По данным Национального института рака в США ежегодно регистрируется приблизительно 140 000 новых случаев болезни и около 50 000 летальных исходов по поводу КРР, кумулятивная пятилетняя выживаемость составляет 61 %. Именно в США отмечается медленная, но постоянная тенденция снижения заболеваемости КРР. Это было достигнуто благодаря своевременному обнаружению и удалению полипов толстой кишки, диагностики КРР на ранней стадии и более эффективному лечению. К сожалению, из-за ограниченности ресурсов и особенностей инфраструктуры здравоохранения во многих странах, особенно в Центральной и Южной Америке и Восточной Европе, смертность от КРР продолжает расти.

В Республике Беларусь колоректальный рак является одним из самых частых заболеваний, количество случаев которого неуклонно продолжает расти. Так, заболеваемость раком ободочной кишки у мужчин в 2007 г.

составила 20,7, а в 2016 г. — 31 случай на 100 000 населения; у женщин — 20,9 в 2007 г. и 32,1 случаев на 100 000 населения в 2016 г. соответственно. Заболеваемость раком прямой кишки у мужчин составила в 2007 г. 20,9, в 2016 г. 25,4 случаев на 100 000 населения; у женщин этот показатель равен 17,7 в 2007 и 19,8 случаев на 100 000 населения в 2016 г. Среди мужчин, заболевших злокачественными новообразованиями в 2016 г., колоректальный рак находится на 5-м месте после рака предстательной железы, легкого, кожи и желудка, а у женщин — на 4-м месте после рака кожи, молочной железы и эндометрия. Тревожным фактом является высокий уровень летальности на 1-м году жизни после установления диагноза. Причиной является то, что при первичном обращении к врачу запущенные формы рака (III–IV стадии) уже имеют более 42 % пациентов с раком ободочной кишки и более 40 % пациентов с раком прямой кишки, при этом хирургическое лечение возможно лишь у около 40 %. В структуре смертности у мужчин колоректальный рак находится на 4-м месте после рака легкого, желудка и предстательной железы, у женщин — на 3-м месте после рака молочной железы и желудка. Показатели смертности от рака ободочной кишки у мужчин в 2007 г. составили 10,3, а в 2016 г. — 14,9 случаев на 100 000 населения; у женщин — 11,1 в 2007 г., и 13,3 — в 2016 г.

ФАКТОРЫ РИСКА

Колоректальный рак является полиэтиологическим заболеванием, которое может развиваться как в следствие эндогенных, так и экзогенных причин:

- генетическая предрасположенность; выявление колоректального рака у одного из ближайших родственников автоматически относит к группе риска всех членов его семьи;
- наличие предракowych состояний: синдромов Гарднера и Тюрко, болезни Крона, язвенного колита, семейного аденоматозного полипоза;
- возраст старше 50 лет;
- нарушение липидного обмена и наличие сахарного диабета;
- диета: приверженность к употреблению мяса и сниженное употребление растительных волокон;
- гиподинамия;
- вредные привычки (курение, злоупотребление алкоголем);
- снижение иммунитета на фоне хронических заболеваний;
- гиповитаминоз, недостаток кальция.

Колоректальный рак чаще всего развивается на фоне аденоматозных (железистых) полипов. Несмотря на то что наследственная предрасположенность значительно увеличивает риск развития КРР, большинство

случаев является спорадическими (иными словами — непредсказуемыми, эпизодическими), а не семейными: приблизительно 80–95 % случаев спорадических против 5–20 %, имеющих наследственную причину. Исследования молекулярных механизмов развития колоректального рака выявили ряд генетических нарушений, большинство из которых наследуется по аутосомно-доминантному типу и значительно повышает риск развития рака. Семейный аденоматозный полипоз и синдром Линча (наследственный неполипозный колоректальный рак) являются наиболее распространенными из семейных видов рака с изученными генетическими дефектами, на их долю приходится лишь около 5 % случаев колоректального рака.

Из других наиболее известных предрасполагающих факторов стоит отметить воспалительные заболевания толстой кишки (язвенный колит, болезнь Крона) — риск рака увеличивается с продолжительностью течения этих заболеваний. Общая заболеваемость начинает увеличиваться примерно через 8–10 лет после возникновения воспалительных заболеваний кишки и возрастает до 15–20 % через 30 лет. Главными факторами риска являются длительность заболевания, распространенность поражения, молодой возраст и наличие осложнений.

Возраст является значимым фактором риска: колоректальный рак редко встречается до 40 лет, однако его частота увеличивается в каждом последующем возрастном десятилетии и достигает максимума в 60–75 лет.

Существуют факторы, которые повышают риск развития КРР. Установлено, что популяции людей, употребляющих пищу, бедную клетчаткой, но при этом с высоким содержанием животного белка, жира и рафинированных углеводов, имеют более высокий риск возникновения КРР.

Нарушение липидного обмена примерно в 1,5 раза увеличивает риск развития КРР, причем в большей степени у мужчин. Избыточное употребление алкоголя и курение также находятся в числе факторов, повышающих спорадическую заболеваемость полипозом толстой кишки и колоректальным раком, и значительно увеличивают риск пациентов с наследственными заболеваниями (например, с синдромом Линча).

Колоректальный рак может проявляться по-разному, но его основными признаками являются:

- длительные запоры и/или поносы;
- частые/постоянные боли в области живота;
- повышенная утомляемость, слабость, головокружение, одышка;
- наличие видимой крови в кале после дефекации;
- острые боли в области живота, вздутие или асимметрия живота;
- отсутствие отхождения стула и газов (признаки кишечной непроходимости).

Опухоли толстой и прямой кишки растут медленно, проходит много времени, прежде чем могут появиться первые признаки. Симптоматика коло-

ректального рака развивается медленно. Симптомы зависят от места расположения опухоли, формы роста, степени распространения и осложнений. Иначе говоря, такая опухоль не видна и неощутима пациентом; лишь только когда она вырастает до значительных размеров и прорастает в соседние органы и/или дает метастазы, пациент начинает ощущать дискомфорт, боли, отмечать кровь и слизь в кале.

Правый отдел толстой кишки имеет большой диаметр, тонкую стенку, ее содержимое жидкое, поэтому обтурация просвета кишки развивается редко. Кровотечение из опухоли обычно скрытое, и утомляемость и утренняя слабость, головокружение, одышка, анемия могут быть единственными жалобами (*токсико-анемическая форма*). Опухоли иногда достигают больших размеров, что позволяет пальпировать их через брюшную стенку, прежде чем появятся другие признаки (*опухольевая форма*).

Левый отдел толстой кишки имеет меньший просвет, каловые массы в нем полутвердой консистенции, и опухоль имеет тенденцию к циркулярному росту, вызывая кишечную непроходимость (*обтурационная форма*). Застой кишечного содержимого активизирует процессы гниения и брожения, что сопровождается вздутием кишки, урчанием в животе. Запор сменяется обильным жидким, зловонным стулом. Пациента беспокоят коликообразные боли в животе (*энтероколитическая форма*). Кал может быть смешан с кровью — кровотечение при раке толстой кишки наиболее часто связано с распадом или изъязвлением опухоли. У некоторых пациентов наблюдаются симптомы перфорации кишки с развитием перитонита.

При раке прямой кишки основным признаком является кровотечение при дефекации. Даже при наличии выраженного геморроя или дивертикулярной болезни должен быть исключен рак прямой кишки. Могут присутствовать позывы на дефекацию и ощущение неполного опорожнения кишки (тенезмы). Боль появляется при прорастании опухолью окружающих тканей.

В ряде случаев еще до появления кишечных симптомов на первое место выходят признаки местного распространения опухоли на другие органы и ткани, отдаленных метастазов в легкие, печень, на брюшине, надключичный лимфоузел слева.

Нарушение общего состояния пациентов может наблюдаться и на ранних стадиях. Оно проявляется признаками анемии без видимого кровотечения, общим недомоганием, слабостью, иногда повышением температуры тела. Эти симптомы характерны для разных заболеваний, но их появление должно стать поводом для обследования с целью исключения КРР.

ЧТО ТАКОЕ СКРИНИНГ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА?

Прогноз пациентов с колоректальным раком напрямую зависит от стадии заболевания, поэтому первостепенное значение имеет ранняя диагностика.

Скрининг (анг. screen — просеивать, сортировать, отбирать) — это массовое обследование населения с целью выявления лиц с наличием определенного признака заболевания при отсутствии клинических симптомов. Ценность раннего выявления заболевания заключается в том, что представляется возможным обнаружить рак на стадии, когда он носит локальный характер и может быть излечен. Это уменьшает объем лечения, сокращает расходы, увеличивает продолжительность жизни пациента и снижает смертность.

Впервые скрининг был применен для диагностики рака шейки матки. В 1941 г. были опубликованы работы американского ученого, физиолога и анатома Георгиоса Папаниколау, который предложил для окрашивания влажных мазков методику полихромной окраски.

Скрининговый тест должен быть высокочувствительным и специфичным. **Чувствительность теста** — это вероятность того, что у пациента с предклинической формой рака применяемый для скрининга тест будет положительным. **Специфичность** определяет вероятность того, что у лиц, не имеющих рака, скрининговый тест будет отрицательным. **Эффективность** также зависит от того, насколько правильно используемый тест предсказывает наличие или отсутствие искомого рака, что принято называть предсказывающей способностью теста (ПСТ). Положительная ПСТ должна с высокой вероятностью предсказывать, что у человека с положительным тестом есть рак.

Чувствительность теста определяется процентом позитивных результатов среди всех случаев рака с подтвержденным диагнозом. Специфичность теста — процент отрицательных тестов от количества случаев, при которых диагноз рака не был подтвержден. ПСТ рассчитывается как процент рака среди всех тест-положительных людей. При приемлемых показателях чувствительности и специфичности ПСТ выше для тех форм рака, у которых высока заболеваемость и смертность в популяции. Чем ниже заболеваемость и смертность, тем ниже ПСТ, а значит, и эффективность скрининга.

Специфичность — способность метода правильно определять, у кого нет болезни. Она измеряется долей истинноотрицательных результатов — отрицательных результатов у здоровых людей. Положительные результаты состоят из истинноположительных А и ложноположительных В. Отрицательные результаты состоят из ложноотрицательных С и истинноотрицательных D. Чувствительность равняется $A / (A + C)$. Специфичность равняется $D / (B + D)$.

Методы анализа, используемые в скрининговых программах, практически никогда не имеют 100%-ой чувствительности и 100%-ой специфичности. Чем больше чувствительность, тем меньше специфичность и наоборот. Это связано с тем, что величина измеряемого показателя у больных и у здоровых людей обычно перекрывается (например, величина артериального давления). Поэтому скрининговые методы для какой-то части людей дают неверные результаты. Если тест призван дать двоичный результат (да или нет), выбирают некоторое пороговое значение (cutoffvalue) для разделения здоровых и больных.

Прогностическая ценность положительного результата диагностического исследования равна вероятности наличия заболевания при положительном результате теста. Прогностическая ценность отрицательного результата диагностического исследования равна вероятности отсутствия заболевания при отрицательном результате теста. Прогностичность исследования определяется чувствительностью и специфичностью теста.

Стадии скрининговых обследований:

- подготовительная стадия — формирование целевых групп, информационное сопровождение, приглашение на скрининг;
- проведение скрининга — заполнение документации, проведение скрининг-теста, лабораторных и инструментальных исследований;
- заключительная стадия — дообследование пациентов с выявленной патологией, завершение оформления статистической документации.

Скрининговые обследования при колоректальном раке позволяют выявить предраковые заболевания кишки или рак на ранней стадии, а также помогают выявить лиц с факторами риска развития КРР или с бессимптомно протекающим КРР, основанные на применении специальных методов диагностики.

В первую очередь, скринингу подлежат лица, у которых среди родственников первой линии (у детей, родителей, братьев и сестер) имеются случаи рака толстой или прямой кишки, аденомы и воспалительные заболевания кишечника. Наличие у родственника такого диагноза увеличивает риск примерно в два раза по сравнению с популяцией в целом. Рекомендации ряда научных сообществ по изучению колоректального рака (American College of Gastroenterology, Multisociety Task Force on Colorectal Cancer from the American Cancer Society, American College of Radiology) содержат указания по срокам проведения первой колоноскопии у следующих пациентов:

- ранняя первая колоноскопия до 40 лет у пациентов, имеющих ближайших родственников с аденомой толстой кишки, диагностированной в возрасте до 60 лет;
- в срок на 10–15 лет раньше, чем был выявлен самый «молодой» КРР в семье, и/или этот диагноз был установлен в 60 лет и моложе.

Существует несколько так называемых синдромных семейных рисков:

- семейный аденоматозный полипоз (FAP) — аутосомно-доминантный синдром, треть всех случаев обусловлена de-novo мутацией;
- врожденный неполипозный колоректальный рак (HNPCC), или синдром Линча. HNPCC с аутосомно-доминантным типом наследования является наиболее частой формой семейного КРР, обусловленного наследственными синдромами. Группой экспертов был принят перечень критериев, которые указывают на присутствие HNPCC-фенотипа (Амстердамские критерии II) — наличие трех родственников с КРР или HNPCC-ассоциированным раком (эндометрия, желудка, желчных протоков, тонкой кишки, мочеочника, почки), один из которых является родственником первой степени для двух других; последовательное вовлечение как минимум двух поколений; один или более родственников имеет диагноз КРР в возрасте до 50 лет;
- ювенильный полипоз;
- синдром Пейтца–Егерса;
- синдром Коудена.

Факторы риска при воспалительных заболеваниях толстой кишки:

- длительность болезни, заболеваемость КРР возрастает спустя 8–10 лет с момента диагностики заболевания;
- распространенность поражения кишки;
- проявление в молодом возрасте;
- осложнения заболевания в виде склерозирующего холангита или стеноза;
- неадекватное наблюдение и фармакотерапия.

Сроки скрининговых исследований могут быть изменены, если пациент имеет дополнительные факторы риска КРР: лучевая терапия на органы брюшной полости в раннем возрасте по поводу злокачественных опухолей, наличие акромегалии (при которой возможно развитие аденоматоза толстой кишки), перенесенная трансплантация почки (долгосрочная иммуносупрессивная терапия), семейный полипоз. В момент возникновения полипы являются доброкачественными, но вероятность их малигнизации приближается к 100 %. У большинства пациентов полипы диагностируются в возрасте 20–30 лет, но их можно обнаруживать даже у подростков. Члены семей, являющиеся носителем даже аттенуированного (ослабленного) полипоза, который характеризуется небольшим количеством полипов, также входят в группу риска по развитию опухолей других локализаций: желудка, тонкой кишки, поджелудочной и щитовидной желез, печени.

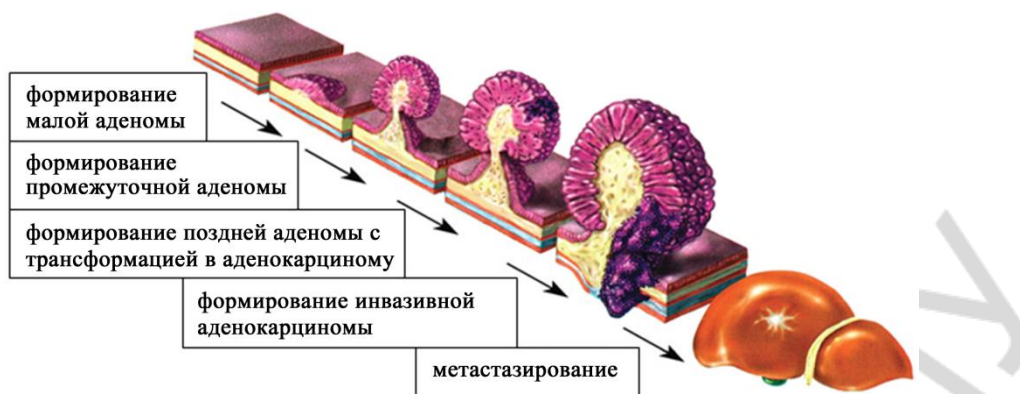


Рис. 1. Схематический процесс формирования и малигнизации полипа толстой кишки

Европейские рекомендации по контролю качества скрининга колоректального рака, 2010 (European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working Group: International Agency for Research on Cancer, Endoscopy (Supplement), 2012) содержит 10 глав (450 страниц) и 250 рекомендаций, куда входят:

- данные об эффективности скрининга;
- оценки и интерпретация результатов скрининга;
- тест на скрытую кровь;
- эндоскопические методы скрининга;
- уровень профессионализма специалистов и подготовка кадров;
- контроль качества гистологической диагностики;
- лечение заболеваний, выявленных в результате скрининга;
- прослеживание (колоноскопия) пациентов, у которых был удален аденоматозный полип;
- информирование пациентов;
- организация скрининга.

Если хотя бы одно из этих событий выпадает или выполнено на недостаточно квалифицированном уровне, результаты скрининга окажутся неудачными.

ОСНОВНЫЕ СКРИНИНГОВЫЕ ТЕСТЫ

Существуют следующие основные скрининговые тесты:

1. Исследование кала на скрытую кровь (копротест).
2. Пальцевое исследование прямой кишки. Этот простейший метод позволяет обнаружить опухоль в прямой кишке в 70 % случаев.
3. Ректороманоскопия. Использование жесткого ректороманоскопа позволяет исследовать прямую кишку и дистальный отдел сигмовидной кишки, произвести биопсию.
4. Фиброколоноскопия. Использование гибкого фиброколоноскопа, оснащенного волоконной оптикой, позволяет произвести исследование толстой кишки на всем ее протяжении, выполнить биопсию.

5. Ирригоскопия с двойным контрастированием. Рентгенологическое исследованию при выполнении бариевой клизмы и нагнетании воздуха позволяют обнаружить полипы и злокачественные опухоли, уточнить их локализацию.

6. Виртуальная колоноскопия (КТ-колонография). Из-за достаточно большой лучевой нагрузки, дороговизны исследования массово и рутинно не проводится.

7. МРТ. Из-за дороговизны, сложности исследования массово и рутинно не проводится.

8. Исследование крови на опухолевые маркеры. У 70 % пациентов с колоректальным раком наблюдается повышение уровня раково-эмбрионального антигена сыворотки (РЭА) и онкомаркера СА-19-9, отмечается, как правило, при опухолях толстой кишки уже в запущенных стадиях.

Колоректальный рак может служить источником выделения крови и других компонентов ткани, выявляемые в кале до появления клинических симптомов. Наиболее часто применяющимся методом для этих целей является определение скрытой крови в кале. Такие исследования снижают смертность от колоректального рака на 15–45 % в зависимости от типа используемого анализа и частоты проведения исследования. Из копротестов наибольшее распространение получили биохимические: гваяковый и бензидиновый (англ. gFOBT — guaiac fecal occult blood test) и иммуноферментные (англ. iFOBT — immunochemical fecal occult blood test).

Методы исследования кала на скрытую кровь:

- реакция Грегерсена;
- гваяковая проба;
- иммунохимические тесты (iFOBT, hHb/Hp-тест);
- определение поврежденной ДНК.

Бензидиновая проба (англ. Benzidine test) *на скрытую кровь* — лабораторное биохимическое исследование, позволяющее установить наличие скрытой (не обнаруживаемой визуально) крови в кале. Впервые была предложена в 1904 г. немецко-чешским врачом-гематологом О. Адлером, ранее называлась тестом Адлера, в дальнейшем модифицирована Дж. П. Грегерсеном и поэтому более известна как проба или реакция Грегерсена. В настоящее время имеет больше историческое значение, т. к. положительная реакция указывает на кровотечение в любом участке ЖКТ: кровотечение из десен, разрыв варикозных вен пищевода, эрозивные и язвенные поражения ЖКТ, опухоли любого отдела ЖКТ в стадии распада. Кроме этого, реакция положительна при инвазии власоглавом, после употребления жареного мяса, многих сортов колбас, ветчины, помидоров, яблок, орехов, слив, ананасов, бананов, а также при приеме некоторых медицинских препаратов, содержащих железо и висмут.

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 (рис. 2). Методика проведения: выполняется исследование с гваяковой смолой двух образцов каждой из трех последовательно полученных порций кала. Результат считается положительным, если хотя бы в одном из образцов обнаружены следы крови.



Рис. 2. Набор для проведения геммокульт-теста

Иммуноферментные тесты превосходят биохимические копротесты на скрытую кровь заметно меньшим числом ложноположительных результатов и отсутствием необходимости специальной подготовки пациента, обладают лучшей точностью. Иммунохимические тесты для определения скрытой крови в кале (Fecal Immunochemical Test (FIT = iFOBT):

– hHb-тесты — иммунохимические тесты, основанные на использовании антител к человеческому гемоглобину и позволяющие определять наличие человеческого гемоглобина в кале и провести его количественную оценку;

– hHb/Hp-тесты, которые определяют количественное содержание в кале комплекса гемоглобин–гаптоглобин. Гемоглобин может разрушаться под действием пищеварительных ферментов ЖКТ, поэтому он не рассматривается как маркер заболеваний проксимальных отделов кишки. Комплексование гемоглобина с гаптоглобином является своеобразным защитным механизмом, который ограничивает расщепление гемоглобина. Поэтому hHb/Hp-тесты позволяют обнаруживать hHb в кале при кровотечениях не только из нижних, но также из верхних отделов ЖКТ (рис. 3).



Рис. 3. Набор для проведения hHb/Hp-теста

Кроме иммуноферментных тестов на скрытую кровь, существует целый ряд других иммунохимических фекальных тестов, которые могут применяться как для скрининга и диагностики рака разных отделов кишечника, так и для предварительной, дифференциальной или клинической диагностики иных заболеваний толстой кишки. Это тесты на опухолевую форму пируваткиназы M2-типа, кальпротектин, гемоглобин + трансферрин, лактоферрин и др.

Определение поврежденной ДНК в кале может служить методом раннего выявления КРР. Он основывается на выявлении мутантных генов TP53, BAT26, K-RAS в выделенной из кала и умноженной с помощью ПЦР ДНК клеток колоректальных опухолей. В одном из проведенных исследований сравнили панель из 21 мутации генов со стандартным тестом на скрытую кровь. Чувствительность панели ДНК для КРР составила 52 % в сравнении с 13 % для теста на скрытую кровь, а специфичность была схожей (94,4 против 95,2 %).

Раково-эмбриональный антиген начал применяться с 1965 г. (Mould & Freadman). Предполагалось, что он секретируется эмбриональными клетками ЖКТ. Но в дальнейшем оказалось, что РЭА определяется в сыворотке пациентов с неопухолевыми заболеваниями и здоровых людей. Повышение его концентрации наблюдается при раке молочной железы, легкого, поджелудочной железы, матки. В настоящее время общепризнанным является факт, что как скрининговый тест РЭА использоваться не должен. Большее значение он имеет в прогнозировании рецидива и оценке эффективности лечения пациентов с КРР.

Тканевые маркеры колоректального рака:

– **микросателлитная нестабильность (MSI)** — потеря или добавление повторяющейся короткой (1–5 нуклеотидов) последовательности ДНК, которая возникает из-за отсутствия гена коррекционной репарации ДНК (MMR); является суррогатным маркером и может использоваться для определения прогноза и эффективности лечения;

– **ген-супрессор p53** кодирует фактор транскрипции, участвующий в регуляции апоптоза, ангиогенеза, клеточного цикла. Мутации этого гена определяются примерно у половины пациентов с КРР, и, вероятно, возникают на этапе перерождения диспластических полипов в инвазивный рак, играет роль в развитии резистентности опухоли к лучевой терапии;

– **онкоген K-Ras** — гуанин-связывающий белок, участвующий в передаче сигналов, влияющих на клеточную пролиферацию и индукцию апоптоза. Мутации определяются у 50 % пациентов с КРР и связаны с резистентностью к таргетным препаратам — антителам к EGFR;

– **тканевой ингибитор металлопротеиназ-1 (TIMP-1)** — белок, экспрессируемый различными тканями организма, играет роль в пролиферации клеток и их защите от апоптоза; при КРР чувствительность — 63 %, специфичность — 56 %.

Пальцевое ректальное исследование выполняется при положении пациента на левом боку с приведенными к животу коленями. Производится циркулярное исследование слизистой прямой кишки и анального канала. При необходимости исследование может выполняться и в коленно-локтевом положении. Данное исследование должно быть выполнено перед каждым эндоскопическим исследованием, т. к. при ректоскопии и колоноскопии детально осмотреть анальный канал не представляется возможным.

При наличии положительного результата копротеста, а также у пациентов, принадлежащим к группе высокого риска по заболеванию КРР, должна быть произведена ректороманоскопия и/или фиброколоноскопия (рис. 4). Все патологические измененные ткани и полипы могут быть либо удалены (эндоскопическая полипэктомия), либо будет произведена биопсия для гистологического исследования. Если опухоль на широком основании или не может быть безопасно удалена из-за угрозы кровотечения и перфорации, решается вопрос о проведении хирургического вмешательства.

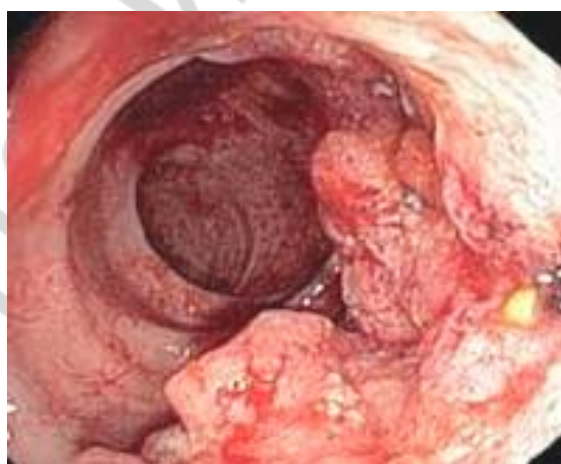


Рис. 4. Эндоскопическая картина рака толстой кишки

Виды эндоскопического обследования:

- хромоколоноскопия (индигокармин);
- увеличительная эндоскопия (с оптическим увеличением изображения);
- аутофлюоресцентная эндоскопия (AFI);
- узкоспектральная эндоскопия (NBI).

Ректороманоскопия позволяет обследовать прямую кишку и дистальный отдел сигмовидной кишки. Как разновидность фиброколоноскопии может выполняться сигмоскопия, которая позволяет исследовать 60 см толстой кишки. Преимуществом сигмоскопии является то, что ее проведение требует меньше времени, чем колоноскопия, подготовка к исследованию кишечника также более простая и быстрая.

Фиброколоноскопия позволяет выявить и удалить полипы, провести биопсию опухоли, расположенной на всем протяжении толстой кишки и в дистальном отделе подвздошной кишки (рис. 5).

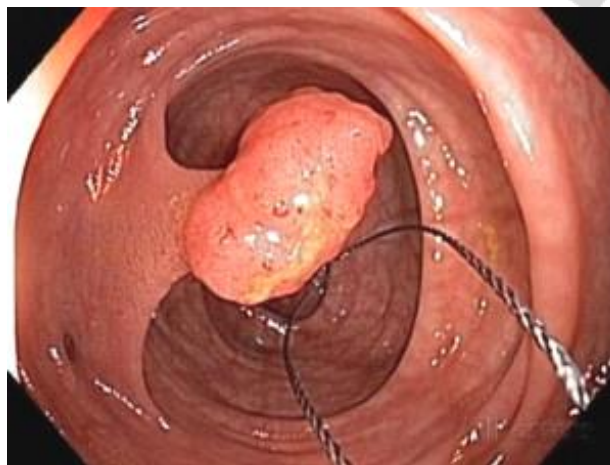


Рис. 5. Эндоскопическая полипэктомия

Как специфичность, так и чувствительность колоноскопии при выявлении полипов и новообразований высоки (не менее 95 % при больших полипах). Однако в 15–25 % случаев полипы диаметром менее 5 мм и плоские аденомы (flat adenoma) при колоноскопии не всегда выявляются, в то время как аденомы диаметром 10 мм или более обнаружены лишь в 0–6 % случаев. Вспомогательным методом выявления новообразований небольших размеров является хромоэндоскопия. При этом исследовании производится окрашивание слизистой кишки индигокармином. На фоне нормальной слизистой новообразования остаются неокрашенными.

Был проведен сравнительный анализ эффективности диагностики полипов толстой кишки между ФКС и ирригографией с двойным контрастированием. Ирригография (рис. 7) выявила только 39 % полипов, обнаруженных при ФКС, причем эта цифра варьировала от 32 до 52 % при

образованиях менее 0,5 и более 0,6 см соответственно. Необходимо отметить, что не было выявлено 48 % аденом размером более 1 см — наиболее опасных в плане малигнизации.

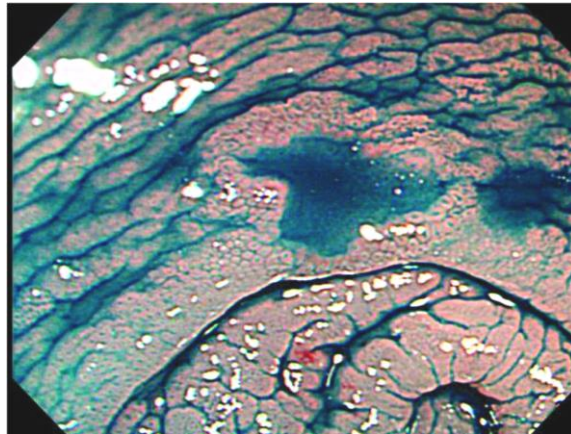


Рис. 6. Хромоскопическое исследование с применением индигокармина. Выявлена плоская аденома

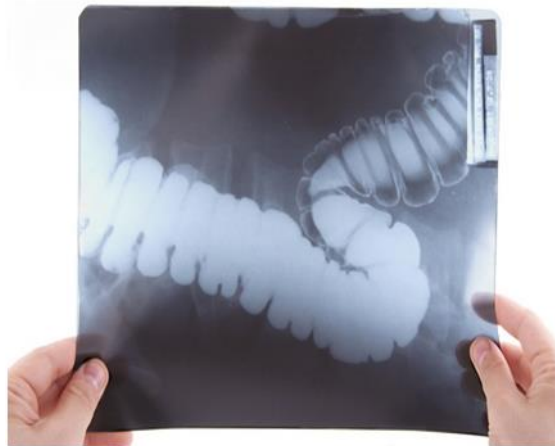


Рис. 7. Ирригография

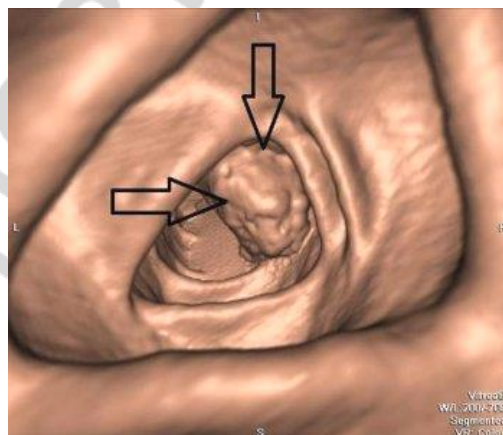


Рис.8. Виртуальная колоноскопия (КТ-колонография)

Несмотря на высокую специфичность, возможность визуализации и биопсии, фиброколоноскопия как скрининговый метод обладает рядом недостатков: большой сложностью, высокой стоимостью и, главное, недостаточной чувствительностью. Поэтому при разработке первых этапов скрининговых программ в настоящее время акцент смещается в сторону копротестов, центральное место среди которых занимают методики обнаружения скрытой крови в кале.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОГРАММ ОНКОСКРИНИНГА КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

На сегодняшний день программы скрининга разработаны для рака четырех локализаций: шейки матки (цитологические мазки), молочной железы (маммография), предстательной железы (ПСА) и кишечника. Скрининг колоректального рака включает исследование кала на «скрытую кровь» (гемокульт-тест), при положительной реакции — колоноскопию. Методики популяционного скрининга по каждой из вышеуказанных локализаций в ходе пилотных проектов были модифицированы и адаптированы к условиям Беларуси и в роли уже государственных программ скрининга рака показывают свою эффективность в отношении раннего выявления злокачественных опухолей. Дальнейшее развитие программ идет в направлении их повсеместного внедрения, создания необходимых условий (подготовка кадров, закупка оборудования и реактивов, организация работы и т. д.) для реализации мероприятий скрининга. Подпрограмма по скринингу рака включена в проект госпрограммы «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2016–2020 годы. Планируется, что треть населения Беларуси в ближайшие годы будет охвачена скрининговыми программами по выявлению рака на ранней стадии.

ПРОФИЛАКТИКА КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Первичная профилактика колоректального рака предусматривает:

- рациональное питание, содержащее большое количество фруктов, овощей и продуктов с высоким содержанием пищевых волокон;
- ограниченное употребление красного мяса и животных жиров;
- отказ от употребления алкоголя и курения;
- активный образ жизни;
- контроль массы тела.

Вторичная профилактика направлена:

- на раннее выявление и лечение предопухолевых заболеваний;
- выявление групп риска и проведение скринингового обследования.

Третичная профилактика представляет собой:

- динамическое наблюдение за пациентами, получившими радикальное лечение для исключения рецидива опухоли, возникновения мультифокальных опухолей толстой кишки, для исключения опухолей других локализаций.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Материалы* Республиканского совещания «Основы организации скрининга рака отдельных локализаций». Минск, 14 сентября 2017 г.
2. *Суконко, О. Г.* Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований / О. Г. Суконко, С. А. Красный. Минск : Профессиональные издания, 2012. 508 с.
3. *Статистика* онкологических заболеваний : сб. Минск, 2017 г.
4. *Фрадкина, С. З.* Клиническая онкология : справочник / С. З. Фрадкин, И. В. Залуцкий; под ред. Фрадкина С. З., И. В. Залуцкого. Минск : Беларусь. 2003. 784 с.
5. *Winawer, Sidney.* Colorectal cancer screening and Surveillance : clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence [Electronic recourse] / National Library of Medicine. Mode of access :<http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12557156/>. Date of access : 10.03.2020.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы.....	3
Введение	4
Эпидемиология.....	4
Факторы риска.....	5
Что такое скрининг колоректального рака?.....	8
Основные скрининговые тесты	11
Перспективы программ онкоскрининга колоректального рака в Республике Беларусь	18
Профилактика колоректального рака	18
Список использованной литературы	19

РЕПОЗИТОРИЙ БГМУ

Результаторий БГМУ

ISBN 978-985-21-0815-7



9 789852 108157