

УДК 616.345-006-07

ЧАСТОТА РАССПРОСТРАНЕННОСТИ И СКРИНИНГ ДИАГНОСТИКА КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Гусейнова З.К., Тайжанова Д.Ж., Тауешева З.Б., Мандыбаева М.К., Холощенко А.О.

*Карагандинский государственный медицинский университет, Караганда,
e-mail: Guseinova@kgmu.kz*

Проведен обзор литературных данных по раку толстой кишки (РТК), индивидуальный риск развития достигает 5–6%. Главным фактором риска развития колоректального рака является пожилой возраст: вероятность возникновения РТК существенно возрастает после 55 лет и становится особенно заметной после 70–75 лет. Общая заболеваемость КРР начинает увеличиваться примерно через 8–10 лет после возникновения ВЗК и возрастает до 15% через 30 лет. Факторы риска включают такие показатели, как длительность заболевания, распространенность поражения, молодой возраст в начале заболевания и наличие таких осложнений, как первичный склерозирующий холангит или стенозирование. Неадекватная медикаментозная терапия и отсутствие наблюдения за больными могут также повысить риск развития КРР, что требует необходимости раннего выявления КРР, в связи с чем предложены различные методы диагностики КРР.

Ключевые слова: колоректальный рак, диагностика, скрининговый тест, эндоскопический скрининг, прогностические маркеры

FREQUENCY AND SCREENING DIAGNOSIS OF COLORECTAL CANCER

Guseinova Z.K., Taizhanova D.Z., Tauesheva Z.B., Mandibaeva M.K., Holoshenko A.O.

Karaganda State Medical University, Karaganda, e-mail: Guseinova@kgmu.kz

According to the literature analysis the colon cancer (RTC) is the frequent pathology: individual risk of developing the disease is about 5–6%. The main risk factor for colorectal cancer is old age: the probability of RTC increases significantly after age 55 and becomes noticeable after 70–75 years. Overall incidence of colorectal cancer begins to increase after 8 to 10 years after the onset of IBD and increases to 15% after 30 years. Risk factors include such factors as the duration of the disease , the prevalence of lesions , young age at onset and the presence of complications such as primary sclerosing cholangitis , or stenosis . Inadequate medical therapy (possibly) and the lack of observation of the patients may also increase the risk. Because of it, the early detection of colorectal cancer is the main step of effective treatment and the new methods of treatment were proposed.

Keywords: colorectal cancer, diagnostics, screening test, endoscopic screening, prognostic markers

Рак толстой кишки (РТК) считается исключительно частой патологией: индивидуальный риск развития данного заболевания достигает 5–6%. Ежегодно в мире диагностируется около 1 миллиона новых случаев РТК. Пятилетняя выживаемость при РТК составляет примерно 60% в развитых странах и менее 40% в государствах с ограниченными ресурсами. Главным фактором риска развития колоректального рака является пожилой возраст: вероятность возникновения РТК существенно возрастает после 55 лет и становится особенно заметной после 70–75 лет [2, 7, 8, 21]. РТК характеризуется колоссальными географическими и этническими колебаниями встречаемости. Принято считать, что колоректальный рак более характерен для индустриализованных государств земного шара. Подобное представление в целом соответствует действительности: РТК отмечается исключительно часто в США, Канаде, Японии, в то время как его встречаемость в Индии, Китае, Вьетнаме примерно в 10–20 раз ниже [8]. Предполагается, что причины подобных различий связаны с характером питания: в регионах с «западным» стилем жизни наблюдается высокое потребление

мясных продуктов и жиров животного происхождения, тогда как в менее богатых странах преобладающую часть рациона составляет растительная пища, в частности фрукты и овощи. Следует подчеркнуть, что роль диеты в формировании риска развития РТК выглядит очевидной лишь в наблюдениях описательного характера. Тщательно спланированные проспективные исследования, выполненные в русле аналитической эпидемиологии, заставляют воздерживаться от окончательных выводов [9]. Влияние «западного» образа жизни на риск развития РТК можно также объяснить сочетанием таких факторов, как чрезмерное питание и недостаточная физическая активность. Многие эпидемиологические исследования подтверждают существование определённой взаимосвязи между избыточной массой тела и вероятностью возникновения опухолевого процесса в толстой кишке. Однако в данном случае достаточно сложно выделить главный фактор риска: действительно, ожирение может быть связано не только с нарушением баланса между количеством потребляемых калорий и физической нагрузкой, но и с особенностями утилизации потребляемой энергии. В медицинской ли-

температуре также часто упоминается вредоносное влияние жареных и копченых продуктов на риск развития колоректального рака [11]. Хотя жарка и копчение пищи, безусловно, сопровождаются накоплением в ней определенных канцерогенных веществ, прямых доказательств влияния подобной обработки продуктов на заболеваемость РТК пока не получено. Интересно, что многие эпидемиологические исследования настаивают на ассоциации между заядлым курением и умеренным увеличением риска развития РТК [12, 13]. В целом, эпидемиологические работы не позволяют убедительно объяснить происхождение большинства случаев РТК. Во многом такая ситуация связана с трудностями методологического характера: многие научные данные свидетельствуют о принципиально разных механизмах канцерогенеза в проксимальных и дистальных отделах толстой кишки; особого внимания заслуживает мнение о необходимости выделения в независимую нозологическую группу новообразований прямой кишки. Однако трудности диагностики и регистрации РТК приводят к тому, что большинство медицинских организаций не ведут раздельного учета заболеваемости для разных отделов толстой кишки. Неудивительно, что подобный «смешанный» характер статистики является критическим препятствием при поиске факторов риска развития РТК [14, 15].

Стандартизированный по возрасту уровень смертности от КРР у мужчин и женщин в западных странах оставался стабильным на протяжении всего XX-го столетия и только в самое последнее время наметился небольшой его спад. В то же время в тех странах, в которых риск КРР до недавнего времени был невысоким, смертность от него стала быстро увеличиваться [16].

В Европе стандартизированный по возрасту уровень смертности уменьшается в большинстве стран Северной и Центральной Европы, но увеличивается в восточных и южных регионах. В последние годы тенденции смертности от КРР систематически оказываются более «благоприятными» для женщин, чем для мужчин.

В США по данным регистров Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) с 1973 по 1989 год стандартизированный по возрасту уровень заболеваемости раком толстой кишки у мужчин увеличился на 11% среди белых и на 39% среди черных, тогда как заболеваемость раком прямой кишки уменьшилась на 5% у белых и увеличилась на 27% у черных мужчин. Заболеваемость раком толстой кишки снизилась на 3% у белых женщин, но увеличи-

лась на 26% – у черных, при этом данные показатели рака прямой кишки уменьшились на 7% и 10% соответственно. Начиная с 1990 года стандартизированный по возрасту уровень заболеваемости раком толстой кишки начал снижаться. В этом явлении свою положительную роль могла сыграть практика проведения превентивной полипектомии.

В Японии стандартизированный по возрасту уровень смертности от КРР был низким в середине 20-го столетия и увеличился примерно в три раза у лиц обоего пола в период времени между 1955–74 и 1975–84 годами.

В связи с постарением населения во всем мире ожидается значительное увеличение количества случаев КРР [15, 23].

Средний уровень риска. Риск КРР возрастает с увеличением возраста и наличием семейного анамнеза. КРР редко возникает до 50 лет, но после этого рубежа его частота резко увеличивается. Лица старше 50 лет при отсутствии семейного анамнеза входят в группу среднего риска.

Уровень риска при наличии семейного анамнеза. КРР демонстрирует возможно наибольшую связь с семейным анамнезом среди всех видов рака у человека. Примерная доля КРР, которая имеет в своей основе наследственные причины, колеблется в пределах от 5% до 30%. Наследственные синдромы с известными генетическими дефектами составляют только 1–5% всего количества КРР. У 10–30% пациентов с КРР имеется семейный анамнез КРР, однако, они не имеют ни одного из известных наследственных синдромов. Наличие КРР у членов одной семьи наблюдается часто и это повышает риск возникновения КРР. У родственников первой степени пациента с КРР риск возникновения этого заболевания превышает в два-три раза риск КРР в контрольной группе или показатели среди населения в целом. Более того, риск повышается с увеличением количества родственников с КРР, родственной близостью и с более молодым возрастом членов семьи при развитии у них КРР. У лиц с КРР в последующем повышается риск развития рака. Таким образом, риск КРР увеличивается у лиц с семейным анамнезом несиндромного КРР, а также у тех лиц, у близких родственников которых были выявлены аденомы в возрасте до 60 лет.

ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

Адаптировано из: Burt R.W. (Gastroenterol Clin North Am 1996; 25: 793–803 и Johnes L.E., Houlston R.S. (Am J Gastroenterol 2001; 96: 2992–3003) [12, 16].

Риск при наличии наследственных синдромов. Семейный аденоматозный по-

липоз (САП) является аутосомно-доминантным. Одна треть всех новых случаев КРР возникает вследствие мутации *de novo*.

Наследственный неполипозный колоректальный рак (ННКР) или синдром Линча. ННКР с аутосомно-доминантной передачей представляет собой наиболее часто встречающуюся форму синдромного семейного колоректального рака [18, 22]. Согласительная группа разработала список критериев (критерии Amsterdam II), которые позволяют установить наличие фенотипа ННКР.

Критерии Amsterdam II наследственного неполипозного колоректального рака (ННКР):

- Имеется по крайней мере три родственника с колоректальным раком или другими раками, имеющими отношение к ННКР (эндометрий, желудок, почка, мочеточник, желчные пути, тонкий кишечник), когда один из них является родственником первой степени двух остальных;

- Заболевание имеется по крайней мере у двух последующих поколений;

- Колоректальный рак выявлен у одного из родственников до достижения им 50-летнего возраста.

Другими менее частыми семейными синдромами являются:

- Ювенильный полипоз (ЮП);

- Синдром Пейтца – Егерса;

- Синдром Коудена.

Наследственные и спорадические РТК

В то время как роль внешних факторов в формировании риска развития РТК продолжает обсуждаться, представления о наследственном компоненте в патогенезе опухолей толстой кишки стали носить вполне оформленный характер [8]. До 5% РТК составляют наследственный рак, предрасположенность к которым передаётся по аутосомнодоминантному типу. Наследственные РТК ассоциированные синдромы подразделяются на 2 группы. Первую составляет так называемый семейный полипоз толстой кишки (FAP, familial adenomatous polyposis). Он проявляется возникновением сотен полипов толстой кишки, некоторые из которых неминуемо трансформируются в злокачественную опухоль. FAP синдром чаще всего сопряжён с мутацией в гене APC, хотя сходные по клинической картине проявления могут вызываться повреждениями некоторых других генов, например MYH. Вторая группа наследственных РТК ассоциирована с так называемым синдромом наследственного неполипозного рака толстой кишки (HNPCC, hereditary non polyposis colorectal cancer). HNPCC_синдрому присуще существование фенокопий, т.е. наличие нескольких генов (hMLH1, hMSH2, hMSH3,

hMSH6, hPMS2), мутация в которых вызывает идентичные фенотипические отклонения. Все перечисленные гены отвечают за «мисматч» репарацию ДНК; их инактивация проявляется картиной так называемой «микросателлитной нестабильности» (см. ниже). Большинство РТК возникают спорадически. Предполагается, что риск спорадического РТК может модифицироваться нормальными вариациями генома – гены ми полиморфизмами. Однако многочисленные попытки обнаружить взаимосвязь между риском развития РТК и генетическим полиморфизмом систем метаболизма канцерогенов, репарации ДНК, контроля клеточного цикла и т.д. не привели к сколь-либо значимым результатам [6, 19, 25, 28].

Клинические факторы риска при воспалительных заболеваниях кишки (ВЗК). Повышение уровня риска развития колоректального рака у пациентов с ВЗК убедительно доказано. Общая заболеваемость КРР начинает увеличиваться примерно через 8–10 лет после возникновения ВЗК и возрастает до 15% через 30 лет. Факторы риска включают в себя такие показатели, как длительность заболевания, распространенность поражения, молодой возраст в начале заболевания и наличие таких осложнений, как первичный склерозирующий холангит или стенозирование. Неадекватная медикаментозная терапия (возможно) и отсутствие наблюдения за больным могут также повышать риск [26, 29].

Лабораторные методы

Вопреки общепринятому мнению, многие из методов молекулярно – биологического анализа опухолей представляются вполне доступными для применения в условиях повседневной клинической работы. Для оценки некоторых из перечисленных выше маркеров допустимо использование нескольких альтернативных подходов. В частности, исследование экспрессии тех или иных ферментов может осуществляться как при помощи иммуногистохимии, так и посредством ПЦР – детекции соответствующих транскриптов (RT_PCR). В первом случае, тест может выполняться в условиях обычной патоморфологической лаборатории. Недостатком иммуногистохимии является её полуколичественный характер, а также необходимость использования весьма дорогостоящего и не всегда доступного компонента – специфических антител. Для применения RT_PCR требуется более сложное оборудование (в частности, прибор для мониторинга ПЦР в режиме реального времени), однако, к преимуществам метода следует отнести, прежде всего, его

универсальность: в отличие от длительного процесса создания новых антител, специфические олигонуклеотиды могут быть синтезированы для любой молекулы в течение нескольких дней. В последнее время стали часто упоминаться принципиально новые технологии, подразумевающие комплексную, одновременную оценку всех элементов генома. В частности, «микрочиповые» подходы к идентификации «экспрессионных профилей» новообразований позволили выявить несколько десятков потенциальных маркеров прогноза и химиочувствительности опухолей. Хотя приоритет подобных методов в процессе идентификации новых клинически значимых молекул представляется абсолютно неоспоримым, следует подчеркнуть, что «микрочипы» не могут применяться в рутинной диагностике, ввиду огромной стоимости, низкой чувствительности и полуколичественным характером измерений [24].

Скрининговые тесты и их диагностическая ценность, 1: анализ кала на скрытую кровь и ДНК

Колоректальный рак может служить источником выделения крови и других компонентов ткани, которые могут быть выявлены в каловых массах задолго до появления клинических симптомов заболевания. Это делает возможным проведение таких анализов кала, которые могут помочь раннему выявлению рака и проведению скрининга колоректального рака у бессимптомных пациентов. Наиболее часто применяющимся методом для этих целей является определение скрытой крови в каловых массах. Как показано в нескольких рандомизированных исследованиях, такие исследования снижают смертность от колоректального рака на 15–33% в общей популяции и на 45% у участников в зависимости от типа используемого анализа и частоты проведения исследования [1, 2, 3, 27].

Анализ кала на скрытую кровь. Для выявления скрытой крови в кале наиболее часто используется гваяковая проба Вебера. Гваяковая смола меняет свой цвет в присутствии пероксидазы гема, однако это свойство смолы приводит к тому, что она вступает в реакцию и с другими пероксидазами, которые могут присутствовать в каловых массах – такими как пероксидазы овощей, фруктов и красного мяса. Вследствие этого необходимо соблюдение определенной диеты во избежание ложноположительных результатов.

Кроме этого имеется еще несколько проблем, связанных с проведением анализа кала на скрытую кровь (АКСК) при скри-

нинге колоректального рака. Чувствительность этого теста достигает всего 50–60% при одноразовом его проведении, в то же время она может достичь 90%, если исследование проводить один раз в 1–2 года в течение длительного периода времени. Хотя чувствительность теста можно увеличить за счет регидратации, это приводит к столь значительной вариабельности результатов анализа, что делает его неприемлемым для проведения скрининга. Низкая чувствительность метода приводит и к получению большого количества ложноотрицательных результатов и появлению эффекта «ложного благополучия». Большое количество случаев «выявления» скрытой крови в каловых массах оказывается ложноположительным, что ведет к последующему направлению пациентов на ненужные им обследования, обычно – колоноскопии. Другой проблемой проведения скрининга с использованием АКСК считается то, что для его эффективности требуется согласие и активное участие обследуемого лица при проведении повторных исследований в течение многих лет.

Анализ кала на скрытую кровь с использованием гваяковой пробы Вебера в настоящее время во многих странах заменяется иммунохимическими анализами кала (ИАК или ИАКСК), при проведении которых для определения гемоглобина используются чувствительные и специфичные методы. Проведение таких исследований позволяет устранить необходимость соблюдения диеты. Удобство проведения этих анализов для обследуемых различно, большая часть из них вполне комфортна и обследуемые легко соглашаются на их проведение. Приемлемый минимальный уровень чувствительности для иммунохимических анализов кала, при котором они смогут быть широко использованы, еще изучается [20, 21].

Анализ кала на содержание ДНК в скрининге колоректального рака. 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. В одном из исследований сравнили тестовую систему для анализа кала на содержание ДНК, содержащую набор из 21 мутации, с анализом кала на скрытую кровь при помощи гваяковой пробы Вебера у 2507 лиц. Чувствительность анализа кала на ДНК в выявлении КРР составила 52% в сравнении с 13% при проведении гваяковой пробы Вебера, специфичность при этом

была одинаковой – 94,4% против 95,2%. Результаты гваяковой пробы таким образом были исключительно низкими.

В нескольких других небольших исследованиях было показано, что в среднем чувствительность данного метода может достичь 65%, а специфичность – 95%. Новые версии такого анализа с использованием наборов с меньшим количеством мутаций могут увеличить чувствительность более, чем до 80% [4, 5, 6, 10, 17].

Скрининговые тесты и их диагностическая ценность, 2: эндоскопия и компьютерно-томографическая колонография.

В этом разделе описываются эндоскопические и лучевые методы исследования, используемые для визуального выявления колоректального рака и их диагностическая ценность [16].

Эндоскопические скрининговые исследования

Гибкая сигмоскопия позволяет непосредственно обследовать внутреннюю поверхность толстой кишки на расстоянии до 60 см от анального отверстия. С помощью этого метода можно выявить колоректальные полипы и опухоли, он также используется для удаления полипов или взятия образцов ткани для гистологического исследования. Преимуществом гибкой сигмоскопии является то, что она может быть проведена и врачом, и исследователем доврачебной категории; ее проведение требует меньшего времени, чем проведение колоноскопии, подготовка к исследованию кишечника также более простая и быстрая; частота осложнений при исследовании, не сопровождающемся проведением полипэктомии незначительна; нет необходимости в применении седативных препаратов. Однако, очевидным недостатком этого метода является возможность обследования только левой части толстой кишки, а правая ее часть остается необследованной. В то время как специфичность гибкой сигмоскопии очень высока (98–100% при нескольких ложно-положительных результатах), чувствительность его в отношении всей толстой кишки низка и находится в пределах от 35% до 70% из-за наличия большого количества правосторонних аденом, которые встречаются при отсутствии дистально расположенных опухолей, и поэтому могут быть пропущены при проведении гибкой сигмоскопии.

Сигмоскопия применяется для скрининга у бессимптомных лиц для раннего выявления и предупреждения рака. Исследования случай-контроль ясно показывают, что скрининг с использованием сигмоскопии

снижает смертность от рака толстой кишки на 60–70% в популяции в исследуемом районе. Серьезные осложнения возникают в одном из 10 000 случаев [14].

Колоноскопия позволяет выявить и удалить полипы, провести биопсию опухоли, расположенной в толстой кишке. 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 90% снижение случаев заболеваемости КРР и смертельных исходов от него.

В идеале скрининговое исследование должно быть простым и недорогим тестом.

В идеале скрининговое исследование должно быть простым и недорогим тестом, который легко может быть проведен у в группах риска КРР. Несмотря на то, что эти критерии для колоноскопии выполняются не полностью, она является «золотым стандартом» в выявлении КРР, поэтому пациенты с положительным результатом других скрининговых исследований (АКСК, сигмоскопия, компьютерно-томографическая колонография) должны быть в последующем направлены на колоноскопию (при наличии такой возможности). В некоторых странах, имеющих соответствующие ресурсы, колоноскопия как первый метод стала наиболее распространенным методом исследования для скрининга КРР. Серьезные осложнения при ее проведении возникают в 1–2 из 1000 случаев [4, 5].

Лучевые методы исследования для проведения скрининга КРР. Ирригоскопия с двойным контрастированием. Хотя ирригоскопия с двойным контрастированием (ИДК) позволяет исследовать всю толстую кишку, ее чувствительность и специфичность ниже диагностических показателей, получаемых при проведении колоноскопии и компьютерно-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 ложно-положительных результатов (арте-

факты, определяемые как полипы). Пациентам, у которых при ирригоскопии была выявлена патология, в последующем необходимо провести колоноскопию. Несмотря на эти недостатки ИДК широко распространена и тот факт, что с ее помощью можно выявить до 50% больших полипов, будет и в дальнейшем обуславливать ее применение при отсутствии возможности проведения более точных исследований [20, 22].

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»). Проведение этого исследования требует инсуффляции воздуха для раздувания кишки до возможно максимального объема, какой может перенести пациент (примерно 2 литра комнатного воздуха или углекислого газа) и предварительного очищения кишки с помощью слабительных средств. Пероральный прием контрастного вещества может привести к «прикреплению» кала или жидкости к стенке кишки, которые в дальнейшем при цифровой обработке будут «убраны» компьютером с изображения.

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% и специфичность также до 86%. При исследовании полипов самых разных размеров разброс показателей чувствительности (от 45 до 97%) и специфичности (26–97%) становился слишком большим. В то время как чувствительность КТК при выявлении рака и больших полипов оказывается вполне удовлетворительной, выявление полипов с размерами в 6–9 мм нельзя признать таковым. Серьезным препятствием для использования КТК в скрининге пациентов с высоким риском является то, что плоские образования в кишке могут быть пропущены [23].

Большим недостатком КТК будет и то, что для его проведения в качестве скрининговой процедуры пациента необходимо подвергнуть повторному воздействию ионизирующего излучения. Правда, недавно появившаяся многоканальная или многослойная технология позволила сократить время сканирования и уменьшить дозу ра-

диации, сохранив при этом высокую разрешающую способность метода. В Европе в этих же целях изучается магнитнорезонансная колонография

Проблемой в настоящее время оказывается и то, что до сих пор не определен размер полипов, выявляемых при КТК, при котором пациента необходимо направить на колоноскопию. Это значительно повышает стоимость скрининга. Еще одним недостатком является то, что обследование требует проведения полной подготовки кишечника. Если же пациентам назначается еще и колоноскопия, то они должны провести вторую полную подготовку кишечника еще раз только если существующие возможности не позволяют провести оба исследования в один и тот же день. И наконец, экстраинтестинальные находки могут потребовать проведения дополнительного радиологического и хирургического обследования, что также приведет к увеличению затрат. Серьезные осложнения возникают редко [1, 2].

Соотношение цена-эффективность скрининга КРР

Стандартные возможности проведения скрининга КРР у лиц со средним риском делают его экономически выгодным. Эта выгода такая же, как при маммографии, и оказывается больше, чем при проведении других видов медицинского скрининга (например, холестерина при артериальной гипертензии). Проведение систематического скрининга с помощью колоноскопии у родственников первой степени пациентов с КРР, начатое в возрасте 40 лет, демонстрирует экономическое преимущество. В сравнении со стоимостью проведения интенсивной химиотерапии запущенного рака с использованием большого количества лекарственных препаратов скрининг является более дешевым мероприятием [1, 2, 5].

Ранняя диагностика и скрининг РТК

Колоректальный рак представляются исключительно привлекательной мишенью для онкологического скрининга. Действительно, РТК отличается чрезвычайно высокой встречаемостью, что оправдывает регулярное обследование здоровых индивидуумов. Более того, как упоминалось выше, для РТК типична четкая, растянутая во времени стадийность злокачественной трансформации. Существенно, что ранние стадии заболевания характеризуются прекрасным прогнозом, в то время как РТК практически неизлечим при запущенном процессе. Не один из существующих на сегодняшний день подходов не пригоден для скрининга злокачественных новообразований толстой

кишки. Колоноскопия – наиболее надёжный метод ранней диагностики РТК – не может широко использоваться в профилактических целях вследствие своего полуинвазивного характера, риска осложнений, а также высокой себестоимости. Определённую популярность получили биохимические и иммуногистохимические тесты, идея которых основывается на обнаружении скрытой крови в фекалиях пациента. Однако эти подходы не удовлетворяют потребностям клинической онкологии из-за низкой чувствительности и специфичности. Действительно, далеко не все РТК характеризуются кровотечением. С другой стороны, скрытое кровотечение может сопровождать многие неонкологические заболевания; более того, нарушение подготовительной диеты со стороны пациента, а именно, употребление в пищу кровь – содержащих продуктов (мяса), также приводит к ложноположительным результатам [5, 20]. Большие надежды возлагаются на использование достижений молекулярной медицины для ранней диагностики и скрининга РТК. Принцип соответствующих методик основывается на обнаружении в фекалиях ДНК – молекул, несущих РТК – ассоциированные мутации. Целесообразность данного подхода подкрепляется сведениями о повышенном слушивании опухолевых клеток в просвет кишечника, а также фактом уникальной чувствительности полимеразной цепной реакции (ПЦР), применяемой для идентификации ДНК – последовательностей. Однако молекулярная диагностика РТК также далека от практического внедрения. Во-первых, ни один из применяемых в настоящий момент молекулярных маркеров неопластического роста (мутации в генах KRAS и p53, нестабильность микросателлита BAT26, метилирование промоторных участков ряда генов, потери гетерозиготности и т.д.) не является универсальным для всех РТК. Во-вторых, обнаружение большинства из перечисленных опухолевых маркеров затруднено, если вообще возможно, в присутствии нормальной (т.е. неопухолевой ДНК). И, наконец, широкому применению молекулярно-генетических методик препятствует их высокая стоимость [3, 6, 20].

Другие прогностические маркеры

Опубликованы десятки работ, посвящённых ассоциациям между прогнозом РТК и молекулярными характеристиками опухоли. Считается, что делеции длинного плеча хромосомы 18 свидетельствуют о высоком риске рецидива и метастазирования. По крайней мере, отчасти подобная закономерность связана с утратой экспрессии ан-

тионкогена DCC, расположенного в локусе 18q21. Неблагоприятная прогностическая значимость была также зарегистрирована для делеций хромосом 1p, 6p, 9p и 14q. Предполагается, что агрессивность РТК может коррелировать не столько с отдельными цитогенетическими аномалиями, сколько с общим числом хромосомных делеций, т.е. со степенью разбалансированности генома [16, 22]. В некоторых исследованиях установлено неблагоприятное прогностическое значение точковых мутаций в онкогене KRAS. Аналогичные данные были опубликованы и для гена p53. В литературе имеются попытки связать клинические особенности РТК с экспрессией мембранных тирозинкиназ – рецептором эпидермального фактора роста EGFR (ERBB1/HER1) и его гомологом ERBB2/HER2. В отдельных работах наблюдалась взаимосвязь между экспрессией антиапоптотического белка bcl_2 и относительно благополучным течением заболевания. Исследования, посвящённые клинической значимости амплификации и экспрессии онкогена c_тус, дали взаимоисключающие результаты [22, 29, 30]. Особую группу составляют гены, отвечающие за процессы ангиогенеза, инвазии и метастазирования. В частности, перечисленным свойствам неопластического роста способствует продукция опухолевыми клетками так называемых матриксных металлопротеиназ (matrix metalloproteinases, MMPs). Для прогноза РТК продемонстрировано неблагоприятное значение экспрессии MMP1, MMP2 и MMP9. Сходные ассоциации были обнаружены для протеазы другого семейства – uPA (urokinasetype plasminogen activator). К наиболее известным маркерам метастазирования относится гликопротеин CD44, выполняющий адгезивные функции, и, по видимому, способствующий закреплению опухолевых клеток в анатомически отдалённых органах и тканях [16, 22]. В контексте работ, посвящённых поиску молекулярных прогностических маркеров, следует сделать 2 существенные оговорки. Во-первых, упомянутые ассоциации воспроизводятся не всеми исследователями; более того, общую картину может исказить существующая в научном мире тенденция к предпочтительному опубликованию «положительных» результатов. Во-вторых, практическая значимость подобных тестов остаётся недоказанной. Предполагается, что присутствие в опухоли неблагоприятных молекулярных характеристик говорит о целесообразности применения более активной тактики лечения, например адьювантной химиотерапии в случае РТК ранних стадий. Однако клиническая эффек-

тивность подобного подхода вовсе не является очевидной: действительно, выявление того или иного прогностического маркера само по себе не позволяет предсказывать ответ опухоли на лечение [12, 16].

Список литературы

1. Воробьев А.В. Общие вопросы скрининга // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11, № 2. – С. 53–59.
2. Егоренков В.В., Моисеенко Ф.В. Скрининг рака толстой кишки // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11, № 2. – С. 81–87.
3. Сергеева Н.С., Маршутина Н.В. Общие представления о серологических биомаркерах и их месте в онкологии // Практическая онкология. – 2011. – Т. 12, № 4. – С. 147–154.
4. Auge J.M., Sasot M., Escudero J.M. et al. The immunologic faecal occult blood test for the detection of significant colorectal neoplasia // *Tumor Biology*. – 2011. – 32 p.
5. Itzkowitz S.H., Jandorf L., Brand R. Improved fecal DNA test for colorectal cancer screening // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 5, № 1. – P. 111–117.
6. Lofton-Day C., Model F., Devos T. DNA methylation biomarkers for blood-based colorectal cancer screening // *Clin. Chem.* – 2008. – Vol. 54, № 2. – P. 414–423.
7. Screening for colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement // *Ann. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 149. – P. 627–637.
8. Adlard J.W., Richman S.D., Seymour M.T., Quirke P. Prediction of the response of colorectal cancer to systemic therapy // *Lancet Oncol.* – 2002. – Vol. 3. – P. 75–82.
9. Boyle P., Leon M.E. Epidemiology of colorectal cancer // *Brit. Med. Bull.* – 2002. – Vol. 64. – P. 1–25.
10. Bellacosa A. Genetic hits and mutation rate in colorectal tumorigenesis: versatility of Knudson's theory and implications for cancer prevention // *Genes Chromosomes Cancer*. – 2003. – Vol. 38. – P. 382–388.
11. Bufill J.A. Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location // *Ann. Int. Med.* – 1990. – Vol. 113. – P. 779–788.
12. Burt R.W. (Gastroenterol Clin North Am 1996; 25: 793-803 и Johnes L.E., Houlston R.S. (Am J Gastroenterol 2001; 96: 2992–3003).
13. Davies R.J., Miller R., Coleman N. Colorectal cancer screening: prospects for molecular stool analysis // *Nat. Rev. Cancer*. – 2005. – Vol. 5. – P. 199–209.
14. de Jong M.M., Nolte I.M., te Meerman G.J. et al. Low penetrance genes and their involvement in colorectal cancer susceptibility // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2002. – Vol. 11. – P. 1332–1352.
15. Faivre J., Bouvier A.M., Bonithon-Kopp C. Epidemiology and screening of colorectal cancer // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 16. – P. 187–199.
16. Fearnhead N.S., Wilding J.L., Bodmer W.F. Genetics of colorectal cancer: hereditary aspects and overview of colorectal tumorigenesis // *Brit. Med. Bull.* – 2002. – Vol. 64. – P. 27–43.
17. Fearon E.R., Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis // *Cell*. – 1990. – Vol. 61. – P. 759–767.
18. Folprecht G., Kohne C.H. The role of new agents in the treatment of colorectal cancer // *Oncology*. – 2004. – Vol. 66. – P. 1–17.
19. Grady W.M., Markowitz S.D. Genetic and epigenetic alterations in colon cancer // *Ann. Rev. Genomics. Hum. Genet.* – 2002. – Vol. 3. – P. 101–128.
20. Graziano F., Cascinu S. Prognostic molecular markers for planning adjuvant chemotherapy trials in Dukes' B colorectal cancer patients: how much evidence is enough? // *Ann. Oncol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 1026–1038.
21. Haydon A.M., Jass J.R. Emerging pathways in colorectal cancer development // *Lancet Oncol.* – 2002. – Vol. 3. – P. 83–88.
22. Houlston R.S. What we could do now: molecular pathology of colorectal cancer // *Mol. Pathol.* – 2001. – Vol. 54. – P. 206–214.
23. Iacopetta B. Are there two sides to colorectal cancer? // *Int. J. Cancer*. – 2002. – Vol. 101. – P. 403–408.
24. Kahlenberg M.S., Sullivan J.M., Witmer D.D., Petrelli N.J. Molecular prognostics in colorectal cancer // *Surg. Oncol.* – 2003. – Vol. 12. – P. 173–186.
25. Kondo Y., Issa J.P. Epigenetic changes in colorectal cancer // *Cancer Metastasis Rev.* – 2004. – Vol. 23. – P. 29–39.
26. Lawes D.A., SenGupta S., Boulos P.B. The clinical importance and prognostic implications of microsatellite instability in sporadic cancer // *Europ. J. Surg. Oncol.* – 2003. – Vol. 29. – P. 201–212.
27. Lindblom A. Different mechanisms in the tumorigenesis of proximal and distal colon cancers // *Curr. Opin. Oncol.* – 2001. – Vol. 13. – P. 63–69.
28. Muller O. Identification of colon cancer patients by molecular diagnosis // *Dig. Dis.* – 2003. – Vol. 21. – P. 315–319.
29. Papapolychoniadis C. Environmental and other risk factors for colorectal carcinogenesis // *Tech. Coloproctol.* – 2004. – Vol. 8. (Suppl. 1). – P. 7–9.
30. Pasche B., Mulcahy M., Benson A.B. 3rd., Molecular markers in prognosis of colorectal cancer and prediction of response to treatment // *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 16. – P. 331–345.