

Эффективность колоноскопии в диагностике озлокачествления язвенного колита

В.В. Веселов, Л.Л. Капуллер, Т.П. Михайлова, А.В. Васильченко, А.Н. Кузнецов

ФГУ «Государственный научный центр колопротологии федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Москва

Введение, актуальность темы исследования

За последние десятилетия частота неспецифического язвенного колита во всем мире увеличилась в 3-10 раз, а вероятность развития карциномы на фоне язвенного колита возросла в 8-30 раз [4].

По данным литературы, основными факторами риска, ведущими к злокачественной трансформации, являются:

- длительность заболевания (более 20 лет);
- протяженность и активность поражения (тотальное поражение);
- возраст к моменту первой атаки заболевания (моложе 20 лет);
- хроническое рецидивирующее течение заболевания с редкими обострениями.

При этом макроскопически неоплазия чаще всего характеризуется:

- множественными поражениями;
- инфильтрирующим ростом;
- преимущественной локализацией в дистальных отделах толстой кишки;
- предшествующими диспластическими нарушениями.

Независимо от размеров и формы роста опухоли, у больных неспецифическим язвенным колитом злокачественное поражение впервые диагностируется чаще всего, когда опухоль уже проросла всю толщу стенки кишки и распространяется на окружающую клетчатку, выявляются метастазы в отдаленных лимфатических узлах [1;2;5]. В связи с этим, актуальной становится проблема выявления рака на ранних стадиях развития, и, так называемых, «предраковых» диспластических изменений слизистой оболочки, которые почти всегда предшествуют и сопровождают рак толстой кишки при язвенном колите.

Современная концепция «предрака» толстой кишки при язвенном колите базируется на выявлении и оценке выраженности дисплазии эпителия слизистой толстой кишки у больных с длительным течением заболевания [10]. Дисплазия при язвенном колите обозначается зарубежными авторами как *Dysplasia Associated Lesion or Mass* (DALM) поражение - под данным понятием скрывается морфологически подтвержденная дисплазия в любом минимально измененном участке кишки (определяется как облигатное показание для колэктомии). Подразделяется на две группы:

- плоская дисплазия характеризуется отсутствием макроскопических признаков, выявляется только гистологически в случайно полученных биоптатах.
- полипоидная, или аденоатозная (истинная DALM), проявляющаяся одиночными либо множественными полипами.

Большинство исследователей [7;9;11;12] убеждены, что колоноскопия является ведущим методом выявления эпителиальной дисплазии и рака толстой кишки при язвенном колите, однако эндоскопическое распознавание раннего злокачественного поражения толстой кишки затруднено тем, что карциномы при язвенном колите чаще всего бывают представлены плоскими, маленькими и трудно идентифицируемыми образованиями, чаще всего ассоциируемыми с типичными для этого заболевания воспалительными изменениями. В этой связи, чаще всего, проведение обычной диагностической колоноскопии с интерпретацией визуальной картины не может быть эффективным.

По указанной причине рядом авторов [2;3;6;8] предложена тактика проведения колоноскопии у больных неспецифическим язвенным колитом, ориентированная не только и не столько на оценку его выраженности, активности и распространенности, сколько на повышение эффективности распознавания опухолевого поражения толстой кишки.

Описана методика выполнения колоноскопии, отличающаяся от рутинных исследований тем, что содержит в себе в качестве обязательного компонента т.н. «**поисковую биопсию**». Суть множественной «поисковой биопсии» заключается в том, что она выполняется через определенные промежутки, при отсутствии явных изменений слизистой оболочки. В другом варианте, материал должен быть взят из всех подозрительных участков (т.е. «прицельно») и, кроме того, по 2-3 образца из случайно выбранных 5-7 различных зон толстой кишки. Это, по мнению авторов, позволяет с большей вероятностью обнаружить участки выраженной дисплазии и фокусы карциномы, чем при выполнении биопсии исключительно из участков с наиболее выраженными изменениями.

В идеале такой метод эндоскопического контроля должен дать возможность выполнить оперативное лечение в то время, когда дисплазия уже существует, но рак еще не развился, либо выявленная при биопсии карцинома остается курабельной.

Целью нашего исследования явилось улучшение результатов ранней диагностики рака толстой кишки, возникающего у больных неспецифическим язвенным колитом.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность колоноскопии с прицельной биопсией в диагностике рака толстой кишки на фоне неспецифического язвенного колита.
2. Оценить эффективность колоноскопии с поисковой биопсией в выявлении эпителиальной дисплазии и рака толстой кишки у больных язвенным колитом.
3. Изучить эндоскопическую симптоматику рака толстой кишки, возникающего на фоне язвенного колита.

Материалы и методы

Для решения первой задачи нами был проведен **ретроспективный** анализ историй болезни и амбулаторных карт 65 больных раком толстой кишки, развившимся на фоне неспецифического язвенного колита, наблюдавшихся и получавших лечение в ГНЦ колопроктологии с 1982 по 2003 гг. Мужчин было 33 (50,8%), женщин - 32 (49,2%) в возрасте от 20 до 80 лет (средний возраст 44,6 года). Длительность заболевания к моменту выявления рака или операции, в результате которой был выявлен рак, составила от 8 до 45 лет. Средняя длительность заболевания составила 17,5 лет.

На рис.1 представлено распределение больных по локализации опухолей в толстой кишке. По нашим данным, особенностями локализации рака толстой

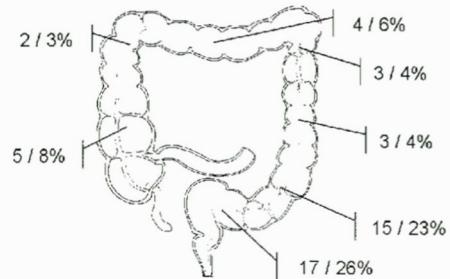


Рис. 1. Распределение больных по локализации опухолей в толстой кишке (n = 65)

кишки, развивающегося у больных неспецифическим язвенным колитом, являются:

- первично-множественный характер поражения;
- значительная протяженность опухолей по длиннику кишки.

Для изучения эффективности колоноскопии с прицельной биопсией в диагностике колоректального рака, возникающего на фоне неспецифического язвенного колита, из этой группы больных нами были выделены наблюдения, в которых оказались доступны подробные протоколы колоноскопического исследования, заключения гистологического исследования биопсийного материала, результаты патоморфологического исследования операционных препаратов. Таких наблюдений оказалось 39. При анализе протоколов эндоскопических исследований прежде всего обращал на себя внимание факт, что в большинстве случаев визуальная диагностика рака не вызывала особых трудностей. Менее чем в 40% наблюдений выявлялись единичные опухоли в виде полиповидных образований диаметром от 1,5 до 3,5 см, плотно-эластической консистенции, с умеренной или выраженной контактной кровоточивостью, иногда с изъязвлениями на поверхности, с фибринозно-некротическим налетом. Значительно чаще, чем при обычном колоректальном раке, выявлялись крупные опухоли размерами более 7 см, составившие около 60% обнаруженных новообразований. Встречались опухоли протяженностью до 30 см (4 наблюдения), хотя по результатам морфологического исследования операционных препаратов они оказались значительно большими, чем представлялись по данным колоноскопии. Как правило, новообразования выявлялись на фоне визуально атрофической слизистой оболочки или при минимальной степени выраженности воспалительного процесса (см. рис.2). Лишь в 2 случаях множественные опухоли располагались на фоне выраженных воспалительных изменений, что вызвало определенные трудности в их выявлении.



Рис. 2. Злокачественное новообразование небольших размеров на фоне атрофии слизистой оболочки

Нами отмечено, что в данной группе больных имелось вялотекущее течение заболевания с редкими обострениями. Второй особенностью явилось то, что, по нашим наблюдениям, перед выявлением рака был отмечен длительный период ремиссии.

По данным морфологического исследования операционных препаратов, глубина инфильтрации кишечной стенки элементами опухоли была различной: в 5% отмечалось прорастание только в подслизистую основу, в 20% – в мышечный слой; в 75% опухоль прорастала все слои кишечной стенки, местами врастая в подлежащую клетчатку. Наличие метастазов было отмечено в 40% случаев.

По гистологическому строению преобладали низкодифференцированные варианты раков как в сочетании с другими гистологическими типами строения, так и в качестве единственной морфологической формы. Важно отметить, что сопутствующая дисплазия эпителия в этих наблюдениях обнаруживалась в 70% случаев, а в части случаев отмечалась лишь гиперплазия слизистой оболочки при отсутствии дисплазических процессов в эпителии. Таким образом, выявленные при колоноскопии опухоли в большинстве своем были в 3-4 стадии, причем из 39 больных 22 обследовались регулярно и за год до обнаружения опухоли по эндоскопической картине не вызывали тревоги в отношении возможной малигнизации. Следовательно, проведенный ретроспективный анализ наблюдений рака толстой кишки, развившегося у больных язвенным колитом, показал низкую эффективность колоноскопии с прицельной биопсией в выявлении ранних форм рака при проведении динамического эндоскопического наблюдения, даже при регулярном обследовании не реже 1 раза в год.

С целью определения эффективности поисковой биопсии в выявлении эпителиальной дисплазии и рака толстой кишки на фоне неспецифического язвенного

колита нами было начато **проспективное обследование** больных, периодически наблюдавшихся в ГНЦ колопроктологии с 2004 года по март 2006 года. На настоящий момент обследован 121 пациент (66 мужчин и 55 женщин) в возрасте от 17 до 78 лет (средний возраст 47 лет). Длительность заболевания язвенным колитом у анализируемой группы больных составила от 1 года до 28 лет (в среднем – 10 лет). Средний возраст пациентов к началу заболевания составил 33 года (от 7 до 67 лет), причем 1/3 наблюдавшихся пациентов к началу заболевания были в возрасте моложе 25 лет. По данным колоноскопии, у 9 больных язвенный колит был в форме проктита, у 14 – в форме проктосигмоидита, у 22 выявлено левостороннее поражение, у 2 – субтотальное, у 73 (60%) – тотальное и у 1 – тотальное поражение толстой кишки с ретроградным илеитом. По течению заболевания больные распределились следующим образом: хроническое рецидивирующее – у 70 человек (57%), хроническое рецидивирующее с длительными ремиссиями – у 8 (7%) и непрерывное течение – у 43 (36%).

В 23 наблюдениях установлена эндоскопическая ремиссия воспалительного процесса, а в 98 – обострение: у 11 больных с минимальной и у 87 – с умеренно выраженной активностью воспалительного процесса.

Всем больным выполнялась тотальная колоноскопия с множественной поисковой биопсией. Биопсия производилась из 10 произвольно определенных нами участков слизистой оболочки толстой кишки. В тех случаях, когда это было возможно, биопсия производилась из слепой, с/3 восходящей кишки, из правого изгиба, с/3 поперечной ободочной кишки, левого изгиба, с/3 нисходящей кишки, из проксимального и дистального отделов сигмовидной кишки, верхне- и нижнеампулярного отделов прямой кишки (см. рис. 3). В ряде случаев производилась прицельная биопсия из участков толстой кишки, подозрительных на малигнацию. Как правило, прицельная биопсия выполнялась из рубцовых структур, из уплощенных участков слизистой оболочки, из полиповидных образований (см. рис. 4). Соотношение числа прицельных и поисковых биопсий составило соответственно, 22% и 78%. При морфологическом исследовании биоптатов, взятых как произвольно, так и прицельно, у 5 пациентов были выявлены признаки ремиссии воспалительного процесса и у 70 – картина хронического воспаления разной степени выраженности, тогда как у 25 пациентов выявлена гиперплазия слизистой оболочки, и у 21 – дистрофические изменения эпителия.

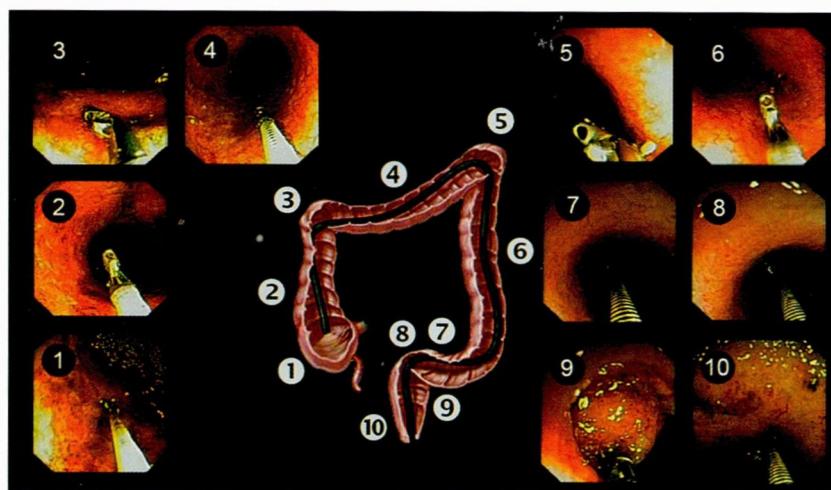


Рис. 3. Определенные нами участки для взятия материала при проведении поисковой биопсии: 1- слепая кишка; 2- восходящая кишка; 3-печеночный изгиб; 4-поперечная ободочная кишка; 5-селезеночный изгиб; 6-нисходящая кишка; 7-проксимальная часть сигмовидной кишки; 8-дистальная часть сигмовидной кишки; 9-верхнеампулярный отдел прямой кишки; 10-нижеампулярный отдел прямой кишки

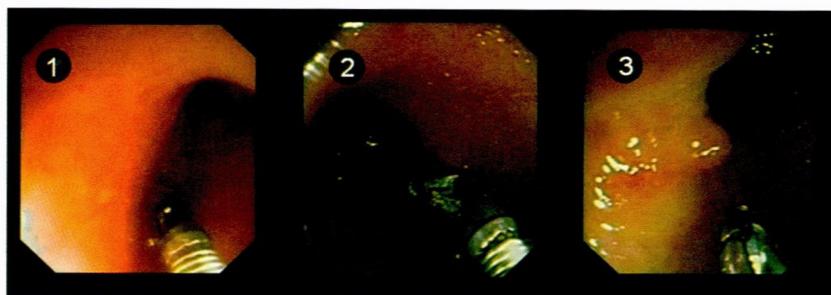


Рис. 4. Прицельная биопсия: 1-из рубцовой структуры; 2-из уплощенного участка слизистой оболочки; 3-из полиповидного образования.

Мы склонны считать, что длительно существующие гиперпластические процессы, наблюдаемые при хроническом НЯК, могут рассматриваться как существенный признак, указывающий на предопухолевые изменения слизистой оболочки, даже при отсутствии дисплазии эпителия.

Результаты морфологического исследования биоптатов у пациентов с диспластическими изменениями эпителия, распределились следующим образом:

- умеренная дисплазия – 10 наблюдений;
- выраженная дисплазия – 2 наблюдения;
- adenомы – 4 наблюдения;
- аденокарциномы – 5 наблюдений.

Все случаи дисплазии эпителия были выявлены при поисковой биопсии, а adenомы и рак – при прицельной. Участки дисплазии и раковые опухоли в 23% случаев обнаруживались на фоне ремиссии и в 77% – на фоне обострения воспалительного процесса. Участки дисплазии эпителия и раковые опухоли локализовались, преимущественно, в прямой (5 случаев), в сигмовидной (5 случаев) и в слепой кишке (3 случая).

Выявленные злокачественные опухоли толстой кишки в одном наблюдении имели размеры 0,6 см, в 3-х – 2,5-3,0 см и еще в одном – опухоль стенозировала просвет кишки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги ретроспективного и начатого проспективного исследований, следует отметить, что имеющиеся в нашем материале клинические наблюдения рака на фоне неспецифического язвенного колита по эндоскопической картине, в основном отличаются от рака толстой кишки у больных в общей популяции (инфилтративный рост, значительная протяженность опухолей по длиннику кишки, множественный характер поражения). Небольшие плоские (диаметром 0,6-1,5 см) раковые опухоли диагностированы нами при колоноскопии пока в небольшом количестве наблюдений, что не позволяет пока дать им исчерпывающую эндоскопическую характеристику. Поэтому разработка эндоскопической симиотики ранних форм рака толстой кишки у больных язвенным колитом является предметом нашего дальнейшего изучения.

Анализ результатов проведенного исследования дает основания полагать, что для повышения эффективности колоноскопии в диагностике рака толстой кишки у больных неспецифическим язвенным колитом, необходимо изменить методику и тактику динамического эндоскопического наблюдения и рекомендовать:

- выполнять колоноскопию с *поисковой и пристрельной биопсией*;
- осуществлять активное динамическое наблюдение;
- сократить интервалы между контрольными эндоскопическими исследованиями (до 6 месяцев);
- проводить дальнейшую разработку эндоскопической симиотики ранних форм рака.

ЛИТЕРАТУРА

1. Капуллер Л.Л., Маринушкин А.М., Костенко Н.В. Морфологические особенности раковых опухолей, возникающих на фоне хронического неспецифического язвенного колита // Росс. журнал Гастроэнтер., Гепатол., Колопроктол. - 2003. - № 4. - С. 58-62.
2. Киркин Б. В., Капуллер Л. Л., Маят К. Е. и соавт. Рак толстой кишки у больных неспецифическим колитом // Клиническая медицина. - 1988. - № 9. - С. 108-113.
3. Федоров В.Д., Киркин Б.В. Диспансеризация больных язвенными колитами // Клин. мед. - 1986. - № 5. - С. 40-42.
4. Biasco G., Rossini F.P., Hakim R. et al. Cancer surveillance in ulcerative colitis: critical analysis of long-term prospective programme // Dig. Liver Dis. - 2002. - Vol.34, № 5. - P. 339-342.
5. Bruewer M., Kriegstein C.F., Utech M., Bode M., Rijcken E., Anthoni C., Laukoetter M.G., Schuermann G., Senninger N. Is colonoscopy alone sufficient to screen for ulcerative colitis-associated colorectal carcinoma? // World. J. Surg. - 2003. - Vol. 27, №5. - P. 611-615.
6. Gomes P., DuBoulay C., Smith C. et al. Relationship between disease activity indices and colonoscopic findings in patients with colonic inflammatory bowel disease // Gut. - 1986. - Vol. 27. - P. 92.
7. Granqvist S., Granberg-Ohman I., Sundelin P. Colonoscopic biopsies and cytological examination in chronic ulcerative colitis // Scandinavian Journal of Gastroenterology. - 1980. - Vol. 15. - P. 283-288.
8. Isbell G., Levin B. Ulcerative colitis and colon cancer // Gastroenterol. Clin. North Am. - 1988. - Vol. 17. - P. 773.
9. Lynch D.A., Lobo A.J., Sobala G.M. et al. Failure of colonoscopic surveillance in ulcerative colitis // Gut. - 1993. - Vol. 34, № 8. - P. 1075.
10. Morson B., Pang L.S.C. Rectal biopsy as an aid to cancer control in ulcerative colitis // Gut. - 1967. - Vol. 8. - P. 423-434.
11. Riddell R. Dysplasia in inflammatory bowel disease // Clin. Gastroenterol. - 1980. - Vol. 9. - P. 439.
12. West R.L., van de Vrie W., Schouten W.R., van Dekken H., Kuipers E.J. The malignant side of chronic inflammatory bowel disease // Ned. Tijdschr. Geneesk. - 2002. - Vol. 146, № 52. - P. 2521-2524.

КОНТАКТЫ

Беселов Виктор Владимирович, д.м.н., профессор
123154, Москва, ул. Салама Адиля, д. 2
Тел. (495) 199-1567, факс (495) 199-0409