

Новые методики эндоскопического скрининга предопухолевой патологии и колоректального рака и необходимые условия их эффективного применения в клинической практике

**С.В. Кашин, Д.В. Завьялов, А.С. Надежин, В.И. Гончаров,
А.А. Гвоздев, Н.В. Ахапкин**

Ярославская государственная медицинская академия

Ярославская областная клиническая онкологическая больница, Ярославль, Россия.

По данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется почти 1 млн случаев рака прямой и ободочной кишки, а ежегодное количество смертей превышает 500 тысяч. По прогнозам экспертов, в следующие два десятилетия абсолютное число случаев колоректального рака в мире увеличится в 2 раза в результате роста населения в целом и его старения как в развитых, так и в развивающихся странах.

Наибольшая заболеваемость отмечается в США, Канаде, странах Западной Европы и России. Менее выражен рост заболеваемости в странах Азии и Африки. С точки зрения терминологии, большинство современных научных публикаций объединяет рак ободочной и прямой кишок в единое понятие – колоректальный рак (КРР). Рост заболеваемости этой патологией за последние годы отмечается во всех экономически развитых странах мира. По показателям смертности КРР входит в десятку ведущих причин смерти на протяжении последних пяти лет (табл. 1).

В России КРР находится на 3-м месте (8,7%) в структуре онкологических заболеваний после рака легкого (26,5%) и желудка (14,2%). Тревожным является тот факт, что на 100 вновь выявленных больных раком ободочной и прямой кишки приходится более 70 умерших, из них на 1-м году с момента установления диагноза – около 40%. Это обстоятельство обусловлено тем, что при первичном обращении пациентов к врачу запущенные формы рака (III–IV стадии) диагностируются у 71,4% больных раком ободочной кишки и у 62,4% – в случаях заболевания раком прямой кишки. Известно, что большинство случаев КРР развивается из аденоматозных полипов, поэтому своевременная эндоскопическая диагностика и лечение таких образований является эффективным методом профилактики колоректального рака [1, 2].

Развитие полипов и начальных форм рака прямой и ободочной кишок происходит без специфической симптоматики, скрининг предопухолевой патологии и ранних форм рака – единственный эффективный и надежный способ снижения смертности от КРР.

Таблица 1. Десять ведущих причин смерти (в странах с высоким уровнем дохода). Информационный бюллетень ВОЗ №310, октябрь 2008 г.

| Заболевания | Случаи смерти в миллионах | % случаев смерти |
|----------------------------------------------------|---------------------------|------------------|
| Ишемическая болезнь сердца | 1.33 | 16.3 |
| Инсульт и другие цереброваскулярные болезни | 0.76 | 9.3 |
| Раковые заболевания трахеи, бронхов и легких | 0.48 | 5.9 |
| Инфекции нижних дыхательных путей | 0.31 | 3.8 |
| Хроническая обструктивная болезнь легких | 0.29 | 3.5 |
| Болезнь Альцгеймера и другие деменции | 0.28 | 3.4 |
| Раковые заболевания ободочной кишки и прямой кишки | 0.27 | 3.3 |
| Сахарный диабет | 0.22 | 2.8 |
| Рак груди | 0.16 | 2.0 |
| Рак желудка | 0.14 | 1.8 |

Все пути скрининга колоректального рака ведут к эндоскопии

D. Rex Colonoscopy in colorectal cancer prevention.
Clinical Gastroenterology and Hepatology 2008;6:506-514

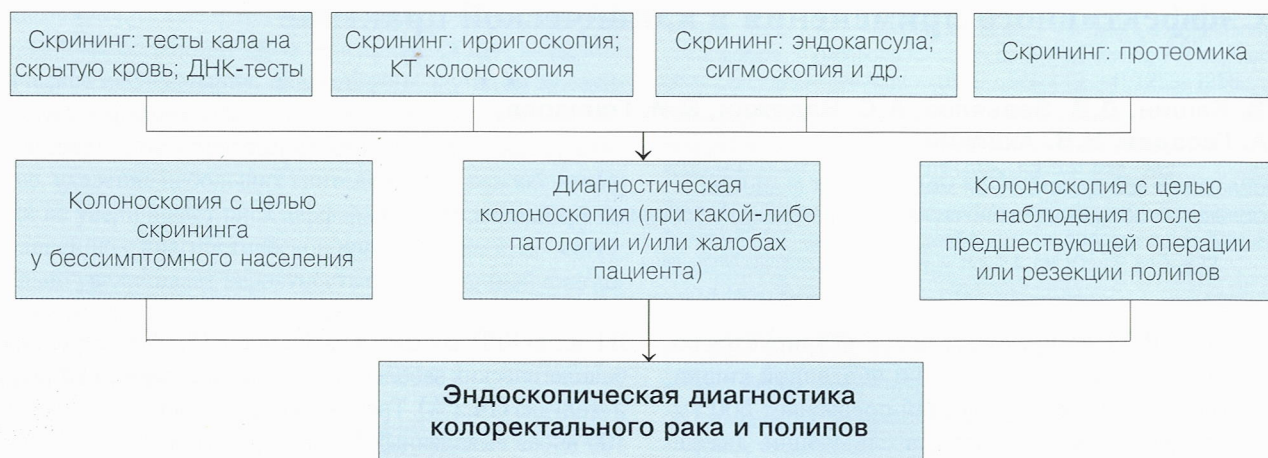


Рис. 1.

Эндоскопическое исследование кишечника — колоноскопия — является наиболее оптимальной методикой скрининга КРР (рис. 1) [3].

Преимущества эндоскопического скрининга заключаются в уникальных возможностях визуальной диагностики предопухолевой патологии и ранних форм рака, морфологической верификации диагноза, а также в возможности проведения лечебных мероприятий — удалении полипов (вторичная профилактика рака).

Проблемы эндоскопического скрининга состоят в том, что 15–25% аденом размерами менее 5 мм и 0–6% аденом более 10 мм не диагностируются при колоноскопии [4]. В России только менее 10% случаев колоректального рака диагностируется эндоскопически в стадии раннего рака [1], тогда как в Японии этот показатель превышает 25%. В связи с этим вопросы совершенствования методов диагностики рака этой локализации, повышения качества эндоскопического исследования остаются по-прежнему в центре внимания широкого круга онкологов, гастроэнтерологов, эндоскопистов.

Информативность колоноскопии зависит от современной и качественной подготовки толстой кишки к исследованию, техники выполнения колоноскопии и использования эффективных технологий и методик диагностики, включая биопсию.

ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕТОДИКИ

Современные подходы к организации и проведению эндоскопических исследований, направленные на диаг-

ностику предраковых изменений и ранних форм рака толстой кишки, предполагают проведение тотальной колоноскопии и специальных диагностических методик, позволяющих выявить патологические образования даже самых небольших размеров. Наиболее эффективной и недорогой методикой является хромоколоноскопия — в том числе с использованием 0,2% раствора индиго карминового. Этот краситель не поглощается клетками эпителия, а растекается по поверхности слизистой оболочки толстой кишки, подчеркивая все её неровности и создавая визуальный контраст между неизмененными тканями и патологическими участками (рис. 2).

Новые методики увеличительной и узкоспектральной эндоскопии позволяют детально исследовать любые минимальные изменения слизистой оболочки пищеварительного тракта. А их высокая специфичность и чувствительность в диагностике структурных изменений тканей при ранних формах рака и предраковых изменениях эпителия толстой кишки позволяют считать эти методики «оптической биопсией» (рис. 3) [5].

Узкоспектральная эндоскопия (Narrow band imaging) — это новая оптическая диагностическая методика, основанная на использовании специальных оптических фильтров, суживающих спектр световой волны. Обычные эндоскопические системы используют практически весь видимый световой спектр от 400 до 800 нм. Новая система использует преимущества, в основном, двух световых волн длиной 415 нм и 445 нм в диагностике сосудистых структур слизистой оболочки пищеварительного тракта, так как эти световые волны хорошо

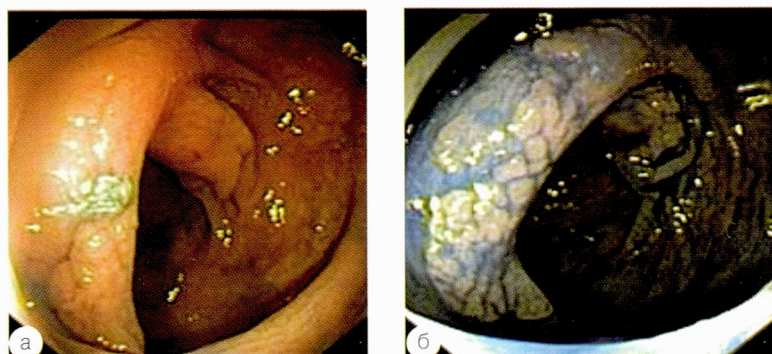


Рис. 2. Эффективность хромоколоноскопии в диагностике плоских стелющихся аденом ободочной кишки и границ опухолевого роста. Аденома ободочной кишки: а – при обычном осмотре, б – после окраски 0,2% раствором красителя индиго карминового.

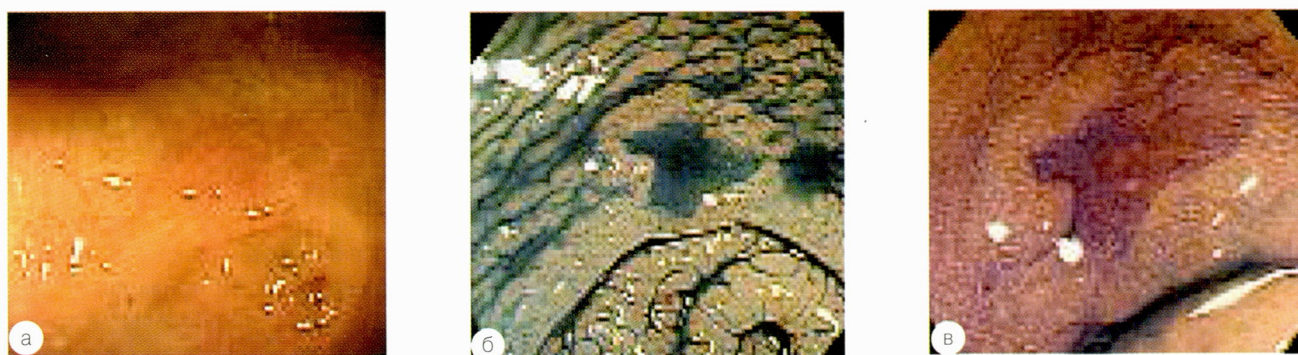


Рис. 3. Хромоколоноскопия 0,2% раствором индигокармина. Ранний рак слепой кишки: а – стандартная эндоскопия без окраски; б – после окраски индигокармином 0,2%; в – окраска красителем кристалльным фиолетовым и увеличительная эндоскопия (ув. х 150) (с разрешения Н. Kashida).

поглощаются гемоглобином. Таким образом, световые фильтры позволяют получить детальное изображение сосудистого рисунка тканей, его изменений, характерных для патологических участков воспалительного генеза, а также для предраковых заболеваний и ранних форм рака. Кроме того, новая эндоскопическая система повышает контрастность изображения, что создает эффект виртуальной хромокопии (рис. 4).

МЕТОДИКИ ПОДГОТОВКИ ТОЛСТОЙ КИШКИ К ИССЛЕДОВАНИЮ

Клиническое применение современных диагностических методик и детальная визуализация самых незначительных патологических изменений в толстой кишке возможны только при хорошей подготовке кишки к исследованию. Традиционная подготовка кишки к колоноскопии с помощью слабительных и клизм зареко-

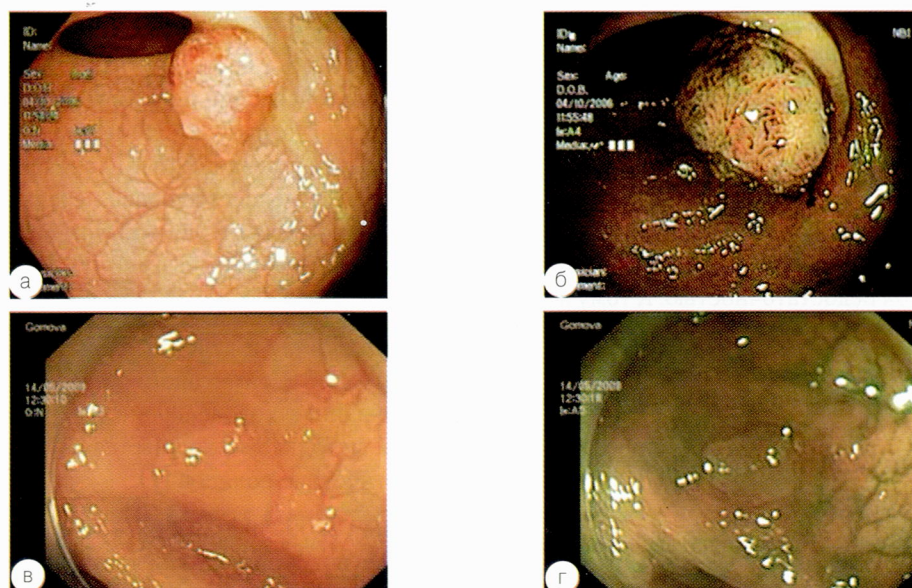


Рис. 4. Аденомы ободочной кишки: а) и в) – стандартная эндоскопия; б) и г) – узкоспектральная эндоскопия.

мендовала себя как проверенная и относительно безопасная методика, которая выполняется, как правило, под контролем и при участии медицинского персонала. Несомненные преимущества этой методики заключаются в небольшой стоимости, что обуславливает её широкое применение во многих лечебных учреждениях нашей страны. Недостатками такой подготовки являются технические трудности, связанные с проведением клизм, искажения эндоскопической картины при раздражении слизистой оболочки водой и наконец клизмы. Главной проблемой является, прежде всего, недостаточное очищение поверхности слизистой оболочки от кишечного содержимого, что в ряде случаев затрудняет, а нередко и вообще не позволяет провести детальный осмотр, увеличивает время исследования. Требования к оптимальной методике подготовки в настоящее время высокие: необходимо достаточно быстро и качественно очистить кишечник от каловых масс без изменения макроскопической картины и гистологической структуры слизистой оболочки с минимальным количеством побочных эффектов. Подготовка также не должна вызывать изменения в электролитном обмене.

В 2006 году тремя ведущими американскими научными обществами — колоректальных хирургов, гастроинтестинальной эндоскопии и гастроинтестинальной хирургии — было подготовлено совместное соглашение о подготовке кишечника перед колоноскопией. Согласно этому документу, все известные зарегистрированные методики подготовки толстой кишки демонстрируют высокую безопасность при их применении относительно здоровыми пациентами и могут быть использованы в клинической практике при соблюдении инструкций по их применению. Однако рекомендовано соблюдать осторожность при выборе метода подготовки пациентов с заболеваниями печени, почек, сердечно-сосудистой системы, а также в пожилом возрасте. Наиболее оптимальным признано использование изотонического раствора полиэтиленгликоля (ПЭГ) [6], который не влияет на электролитный баланс организма и биохимические показатели крови. Препараты на основе ПЭГ могут быть использованы у пациентов с электролитными нарушениями, с острой и хронической почечной и печеночной недостаточностью, с хронической сердечной недостаточностью. К тому же ПЭГ не нарушает гистологической структуры слизистой оболочки и может быть использован у пациентов с подозрением на воспалительные заболевания кишечника без ухудшения эндоскопической картины и какого-либо влияния на морфологическое исследование биоптатов [6].

В нашей стране единственным представителем группы препаратов для подготовки кишечника на основе ПЭГ

является Фортранс®, производимый французской фармацевтической компанией Ипсен Фарма. Препарат Фортранс® состоит из 64 граммов макрогала 4000 (ПЭГ 4000) и 9 граммов электролитов (сульфат натрия, бикарбонат натрия, хлорид натрия и хлорид калия), а также ароматической и вкусовой добавки. Приготовленный из сухого порошка, изотонический раствор макрогала 4000 не метаболизируется и не всасывается в кишечнике. При пероральном приеме этого раствора достигается эффективный лаваж, а другие компоненты, входящие в состав Фортранса, предотвращают развитие электролитных нарушений и снижают риск развития побочных явлений. Прием Фортранса возможен в домашних условиях, что не требует участия медперсонала.

В нашей клинике накоплен достаточный и положительный опыт применения Фортранса при подготовке к эндоскопическим исследованиям. Одной из особенностей его применения при широком внедрении новых эндоскопических методик в повседневную клиническую практику является наличие избыточного количества пенистого секрета в просвете кишки у ряда пациентов, что затрудняет визуализацию мельчайших структурных изменений слизистой оболочки и проведение хромокопии. Эта проблема решается с помощью пеногасителей. В двух клиниках, Российском онкологическом научном центре им Н.Н. Блохина РАМН и Ярославской областной клинической онкологической больнице, под руководством профессора Б.К. Поддубного проведено исследование эффективности новой комбинированной подготовки толстой кишки к эндоскопическому исследованию, основанное на использовании препарата Фортранс® в стандартных дозировках с дополнительным введением в схему подготовки пеногасителя симетикона [7]. Хорошая подготовка и отсутствие пенистого секрета в просвете кишки обеспечили возможность проведения диагностической окраски слизистой оболочки раствором красителя индигокармина 0,2% у большинства пациентов, подготовленных к колоноскопии по новой методике, и позволили достоверно увеличить количество выявленных патологических образований (полипов) прямой и ободочной кишки. Преимущество новой методики, конечно, было более очевидным в диагностике полипов небольших размеров: 3–6 мм (рис. 5).

Результаты исследования подтвердили более высокую специфичность и чувствительность комбинированной (Фортранс® + симетикон) методики подготовки толстой кишки к колоноскопии по сравнению с традиционной методикой (клизмы+слабительные препараты) в диагностике полипов [7].

В 2008–2009 годах на базе Ярославской областной онкологической больницы проведено сравнительное рандомизированное исследование эффективности двух

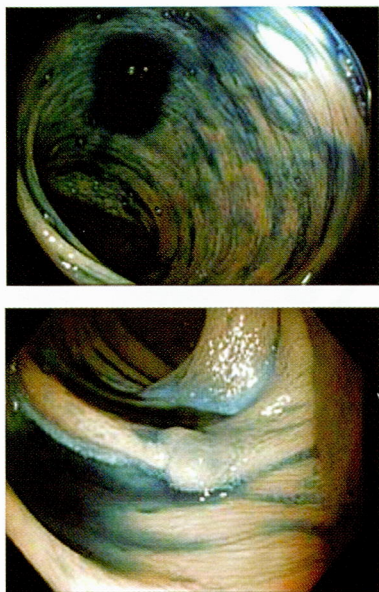


Рис. 5. Полипы ободочной кишки небольших размеров (окраска раствором индигокармина 0,2%).

современных эндоскопических методик скрининга полипов и ранних форм рака толстой кишки: тотальной хромоколоноскопии и узкоспектральной колоноскопии. Основным условием эффективного применения этих методик в практической работе стала подготовка кишечника к детальному исследованию с помощью препарата Фортранс®.

90 пациентов в возрасте старше 50 лет (возрастная группа, подлежащая скринингу колоректального рака) были разделены на две группы (хромоколоноскопия и узкоспектральная колоноскопия), исследования проводили 4 специалиста с опытом (более 3000 исследований) выполнения колоноскопических исследований с помощью эндоскопов с высокой разрешающей способностью и функцией NBI (CF-H180AL, «Olympus»). Тотальная хромоколоноскопия предполагала проведе-

ние эндоскопа до купола слепой кишки (включая осмотр дистального отдела подвздошной кишки) и выполнение поэтапной окраски всей слизистой оболочки красителем индигокармин через канал эндоскопа при его постепенном выведении. Детальный осмотр слизистой оболочки проводился при выведении аппарата из купола слепой кишки в направлении анального канала. Узкоспектральная эндоскопия предполагала аналогичное введение колоноскопа и последующий детальный осмотр слизистой оболочки (с включенным узкоспектральным режимом освещения) при выведении эндоскопа в направлении анального канала. Оценивалось общее время выполнения обоих исследований, время детального осмотра слизистой оболочки при выведении эндоскопа и применении дополнительных методик (окраски и узкоспектрального режима). Наиболее важными показателями эффективности двух методик были: количество диагностированных полипов, возможность диагностики полипов небольших размеров (менее 6 мм), а также гистологическая структура обнаруженных полипов. Результаты исследования представлены в таблице 2.

Результатом исследования стало повышение диагностической ценности колоноскопии при использовании дополнительных методик (хромоколоноскопия и узкоспектральная эндоскопия). Колоректальные полипы выявлены в 62,2% случаев. Это высокий показатель эффективности использованных диагностических методик. Анализ исследований, проведенных в США, показал, что при использовании стандартного осмотра толстой кишки без дополнительных методик, полипы возможно обнаружить не более чем у 40% обследуемых пациентов. Обе методики оказались высокоэффективны в диагностике как полипов размером менее 6 мм, так и более крупных.

Один из важных выводов результативности проведенного исследования – применение обеих методик, а так-

Таблица 2. Результаты сравнительной эффективности диагностики полипов (гиперпластических и аденоматозных) с помощью тотальной хромоколоноскопии и узкоспектральной колоноскопии.

| Методика | Количество полипов | Полипы размером < 6 мм | Гиперпластические полипы | Аденоматозные полипы | ADR* | Время исследования/выведения эндоскопа из купола слепой кишки (мин) |
|-------------------|--------------------|------------------------|--------------------------|----------------------|------|---------------------------------------------------------------------|
| Хромоколоноскопия | 91 | 33.3% | 63 | 28 | 0.31 | 25/17 |
| NBI колоноскопия | 105 | 28.2% | 82 | 23 | 0.22 | 19/12 |

* ADR (adenoma detection rate) – индекс диагностики аденом в обследованных группах пациентов (соотношение обнаруженных аденом к числу обследованных пациентов). Эта величина является показателем эффективности применения различных диагностических методик с целью выявления аденом толстой кишки, образований, обладающих наибольшим предраковым потенциалом.

же их комбинация дают полное представление о характере патологических изменений слизистой оболочки толстой кишки, и позволяют диагностировать полипы самых малых размером и ранние формы рака (рис. 6).

Одним из условий обеспечения эффективного применения этих методик в клинической практике стало использование препарата Фортранс® в качестве наиболее оптимального средства подготовки кишечника к проведению эндоскопического осмотра с целью скрининга полипов и раннего рака толстой кишки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные методики хромоколоноскопии повышают возможности стандартного эндоскопического исследования прямой и ободочной кишки в своевременной диагностике предопухолевой патологии и ранних форм рака. Новые эндоскопические методики являются наиболее перспективными в детальной оценке минимальных структурных изменений слизистой оболочки толстой кишки, что позволяет считать их «оптической биопсией». Эффективное применение всех современных методик диагностики требует отличной подготовки толстой кишки. Щадящее и практически физиологичное освобождение кишечника от содержимого с помощью препарата Фортранс® не только позволяет выполнить тотальную колоноскопию, но и провести эффективную эндоскопическую диагностику патологических образований слизистой оболочки небольших размеров. Последнее обстоятельство несёт в себе аспект фармакоэкономики, так как, несмотря на более высокую стоимость такой подготовки (по сравнению с использованием клизм), сокращается количество повторных эндоскопических исследований, время проведения колоноскопии и нагрузка на медицинский персонал, ответственный за проведение подготовки.

Внедрение современных эндоскопических методик исследования толстой кишки в повседневную клиническую практику и широкое применение эффективной подготовки кишечника с помощью Фортранса®, которая повышает диагностическую ценность колоноскопии, служат основой для создания региональных программ эндоскопического скрининга колоректального рака, что позволит в будущем снизить смертность от этой онкологической патологии.

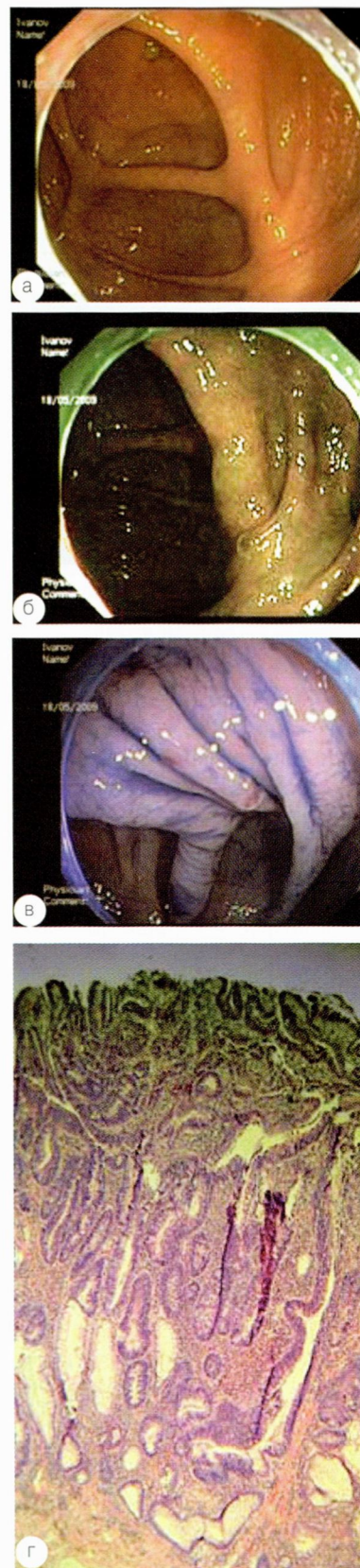


Рис. 6. Ранний рак слепой кишки: а – стандартный осмотр, б – узкоспектральная колоноскопия, в – хромоколоноскопия с красителем индигокармин 0,2%, г – гистологический препарат после эндоскопической резекции опухоли – аденокарцинома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И., Ушакова Т.И. Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта: основные статистические показатели и тенденции // Современная онкология. – №4. – Том №3. – 2001. – С. 141-145.
2. Барсуков Ю.А., Кныш В.И. Современные возможности лечения колоректального рака // Современная онкология. – №2. – Том №8. – 2006. – С. 7-16.
3. Rex D. Colonoscopy in colorectal cancer prevention // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2008. – №6. – P. 506-514.
4. Saunders B. The miss rate for colorectal polyps on the basis of studies of back-to-back colonoscopies. устный доклад на Американской гастроэнтерологической неделе (DDW 2009).
5. Kogure E., Kudo S., Tamegai Y., Kashida H., Yamano H. The usefulness of magnifying colonoscopy to diagnose histopathological findings of colorectal neoplasms // Gut. – 2004. – № 53 (Suppl VI) A30.
6. Wexner S.D., Beck D.E., Baron T.H. A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: prepared by a task force from American Society of Colon and Rectal Surgeons, American Society for Gastrointestinal Endoscopy, and Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons // Gastrointest. Endosc. – 2006. – №7. – Vol. 63. – P. 894-909.
7. Poddubny B., Kashin S., Mazurov S., Goncharov V., Shubin L., Agamov A. The efficacy, tolerability and safety of peg solution (fortrans®) with simethicone vs conventional method of preparation before colonoscopy: a comparative, prospective, multicentre study // Endoscopy. – 2007. – № 39. – (Suppl I) A368.

КОНТАКТЫ

Кашин Сергей Владимирович – к.м.н.

Заведующий отделением эндоскопии
Ярославской областной клинической
онкологической больницы

150054 г. Ярославль, ул. Чкалова, 4А

Тел. (факс): (4852) 72-12-94

E-mail: s_kashin@mail.ru