

В.И. Никишаев, д.м.н., Киевская городская клиническая больница скорой медицинской помощи; **А.Р. Патий**, Николаевская центральная районная больница Львовской области; **И.Н. Тумак**, к.м.н., **И.А. Коляда**, кафедра эндоскопии и малоинвазивной хирургии ФПДО Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого

Эндоскопическая диагностика раннего колоректального рака

Сегодня колоректальный рак (КРР) занимает третье место в структуре заболеваемости и смертности от рака в мире, и эти цифры продолжают расти. В Украине также отмечается подобный рост. В основе стратегии предотвращения и раннего выявления КРР лежит концепция последовательного развития рака из аденоматозного полипа [16], основанное на ней эндоскопическое выявление и последующее удаление колоректальных полипов и ранних раков улучшило результаты лечения КРР в развитых странах и особенно в Японии.

Исследования последнего десятилетия существенно изменили взгляды на развитие КРР. Пересмотру подвергся традиционный постулат «рак толстой кишки развивается из аденоматозного полипа (каскад Fearon-Vogelstein)» с традиционной цепочкой мутаций, который не объяснял значительную часть случаев КРР.

Во-первых, благодаря применению современного оборудования эндоскописты показали, что рак может развиваться из непиллипидных и углубленных поражений слизистой. Во-вторых, патоморфологи описали довольно широкий спектр зубчатых образований, их неопластическая подгруппа является альтернативным путем колоректального канцерогенеза [36]. В-третьих, молекулярные биологи определили три отдельных типа повреждений генома, комбинация которых формирует несколько альтернативных цепочек мутаций при развитии рака [8, 13, 29].

Итогом этих исследований стали международный симпозиум (2008 г., Киото, Япония), проведенный с целью достижения консенсуса в отношении роли непиллипидных поражений как предшественников КРР [16], и вышедшая в 2009 г. так называемая Прагматическая классификация поверхностных колоректальных неопластических поражений [18], которую можно назвать клинически ориентированной. Предлагается стратегия постановки эндоскопического диагноза с прогнозированием характера образования до микроскопии и определения тактики для визуально поверхностных колоректальных поражений как зубчатого, так и незубчатого типа. Эта классификация не затрагивает особые ситуации: неоплазия при воспалительных заболеваниях кишечника или полипозные синдромы с множественными гамартомами (семейный ювенильный полипоз, синдром Пейтца-Егерса).

Эндоскопическая классификация полипипидных и непиллипидных поверхностных образований

Оценка риска прогрессирования заболевания во время исследования базируется на прогнозировании гистологии по внешнему виду (направление роста, строение поверхности поражения). Производится различие опухолевых и неопухолевых (не неопластических) образований; идентификация

различных категорий незубчатых и зубчатых поражений; определение локализации поражений в проксимальной или дистальной части толстой кишки, поскольку от нее зависят морфология и прогноз поражения.

Предраковые и злокачественные неопластические образования слизистой пищеварительного тракта называют поверхностными в тех случаях, когда эндоскопические данные указывают на их распространение в пределах слизистой (mucosa — m) или подслизистой (submucosa — sm) (последнее не относится к пищеводу и желудку, там поверхностными считают поражения только слизистой). В зависимости от направления роста пролиферирующих клеток поверхностные злокачественные и незлокачественные образования в слизистой оболочке толстой кишки разделяют на выступающие (полипипидные) и плоские (неполипипидные), в том числе углубленные (рис. 1).

Неполипипидные малые неопластические образования у человека встречаются часто, и некоторые из них могут быть прогрессировать в рак (малигнизироваться), несмотря на то что их размер остается небольшим. При отсутствии остаточного аденоматозного строения такие образования считаются раком de novo. Углубленные образования быстро растут вглубь и малигнизуются с частой инвазией в подслизистый слой. Попытки их эндоскопического удаления требуют диссекции в подслизистом слое.

Внешний вид при эндоскопическом исследовании поверхностных неопластических образований согласно Парижской классификации 2002 г. классифицирован в подтипы, где подтипу 0 соответствует поверхностная инвазия, а подтипам I-V — рак с инвазией за пределы подслизистого слоя [39]. Полипипидные образования могут быть на ножке (pedunculated, 0-Ip), «сидячими» — на широком основании (sessile, 0-Is) или смешанными (0-Isp). Непиллипидные образования разделяют на слегка приподнятые (0-IIa) (выступают менее чем на 2,5 мм над уровнем слизистой), которые выявляются чаще, полностью плоские (0-IIb) и слегка углубленные (0-IIc). Крайне редки изъязвленные, подрытые (0-III) поверхностные образования. Особенно важно распознавать образования 0-IIc, которые часто оказываются инвазивными карциномами, несмотря на малый диаметр. В ходе дальнейшего роста непиллипидные

образования могут трансформироваться в полипипидные, распространяющиеся в латеральном направлении (laterally spreading tumor, LST) или углубленные смешанного строения. К LST относят образования диаметром не менее 10 мм, притом что выраженный вертикальный рост (перпендикулярно поверхности слизистой) не наблюдается. Определение их подтипа может быть крайне сложным (рис. 2).

Геномные профили в колоректальном онкогенезе

Колоректальные неопластические образования являются следствием комбинаций различных типов повреждения генома [8, 13, 29].

Среди генетических альтераций выделяют две взаимоисключающие категории нестабильности — хромосомная (chromosomal instability — CIN) развивается после инактивирующей мутации гена-супрессора опухоли APC в 5 хромосоме, геном классифицируется как CIN-положительный или отрицательный. Альтернативой является микросателлитная нестабильность (MSI), которая развивается после инактивирующей мутации генов репарации ДНК MLH1 и MSH2 и классифицируется как высокая, низкая и отсутствие (стабильность).

В основе эпигенетических альтераций лежит гиперметилизация так называемых CpG islands. Метилаторный фенотип CIMP классифицируется как высокий, низкий и отсутствие. Высокий уровень CIMP связан с изначальной мутацией онкогена BRAF, угнетающей нормальный апоптоз эпителиоцитов толстой кишки.

Молекулярные изменения присутствуют уже на ранней стадии поверхностных неоплазий и не неопластических образований (рис. 3), их характер определяет клинические, морфологические и биологические особенности образований [13]. Геномный профиль образований из слизистой толстой кишки, описывают путем определения статуса CIN, MSI, CIMP и начальных мутаций онкогенов KRAS, BRAF и APC. Jass J.R. выделяет пять категорий генома с различными комбинациями генетических механизмов канцерогенеза, где практически взаимоисключающими являются 1 и 4 типы, а остальные являются комбинациями их особенностей. Большинство незубчатых неоплазий принадлежат к 4 типу, меньшая часть — к 5, большинство зубчатых образований — к 1



и 2 типам. Генотип 3 типа могут иметь как зубчатые, так и незубчатые образования.

Ранние неопластические изменения

Изначальной точкой развития образований в слизистой толстой кишки является нарушение баланса между делением стволовых клеток и апоптозом в единственной крипте. Наиболее признана теория top-down [6, 32]: патологические мутировавшие клетки со дна одной из крипт пассивно мигрируют на поверхность, размножаются и распространяются в латеральном направлении, проникая на дно соседних крипт. Теория bottom-up, предложенная Tomlinson и Wright [26] предполагает, что стволовые клетки основания крипты колонизируют всю крипту с латеральной экспансией в промежутки между криптами.

Расстройство гомеостаза слизистой преимущественно возникает в очагах абберантных крипт (aberrant crypt foci — ACF) — небольших кластерах из двух и более увеличенных крипт с дилатированным устьем, приподнятых над окружающей слизистой.

Согласно упрощенной классификации ВОЗ они бывают диспластическими и гиперпластическими (метапластическими). Диспластические ACF — предшественники неопластического каскада развития незубчатых образований, а метапластические —

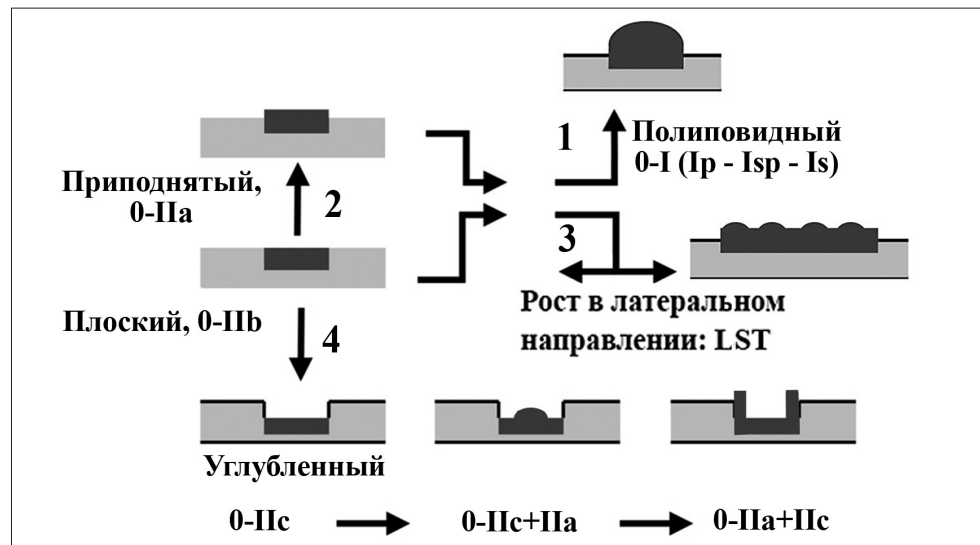


Рис. 1. Модели неопластического роста в толстой кишке

1) полипипидный рост (вверх); 2) непиллипидный, остается плоским либо слегка приподнятым; 3) по типу LST (латеральный стелющийся рост); 4) непиллипидный углубленный (вниз, в глубину) 0-IIa, 0-IIb могут оставаться стабильными, прогрессировать в полипипидные образования или LST, углубленный подтип 0-IIc прогрессирует в образования смешанного вида 0-IIc + 0-IIa и затем 0-IIa + 0-IIc — при прогрессировании в глубину поверхность неоплазии может приподняться.

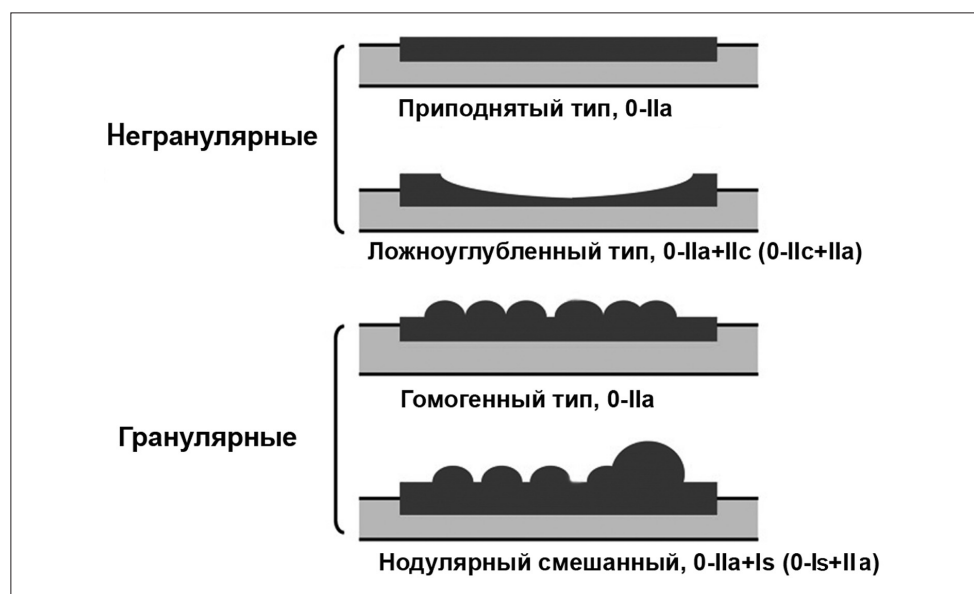


Рис. 2. Варианты образований, распространяющихся в латеральном направлении (LST)

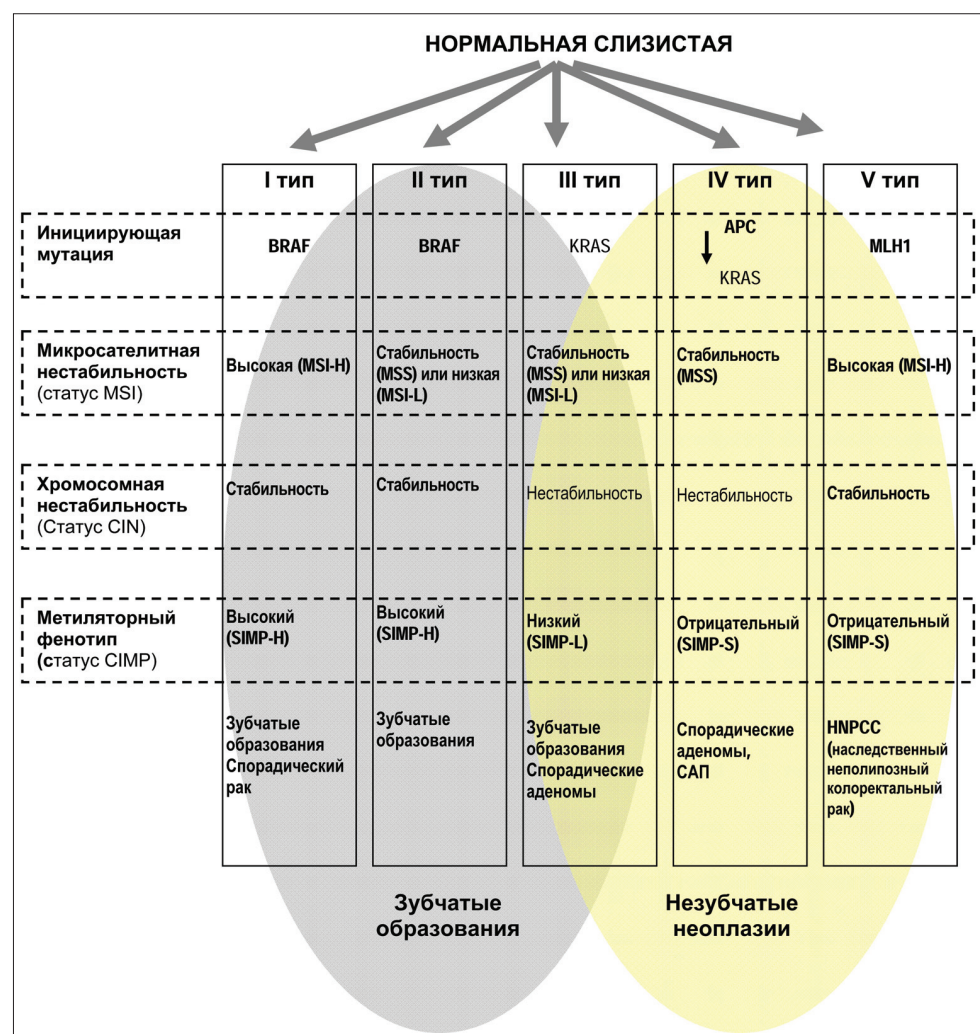


Рис. 3. Взаимосвязь между геномным профилем и морфологией колоректальных неоплазий

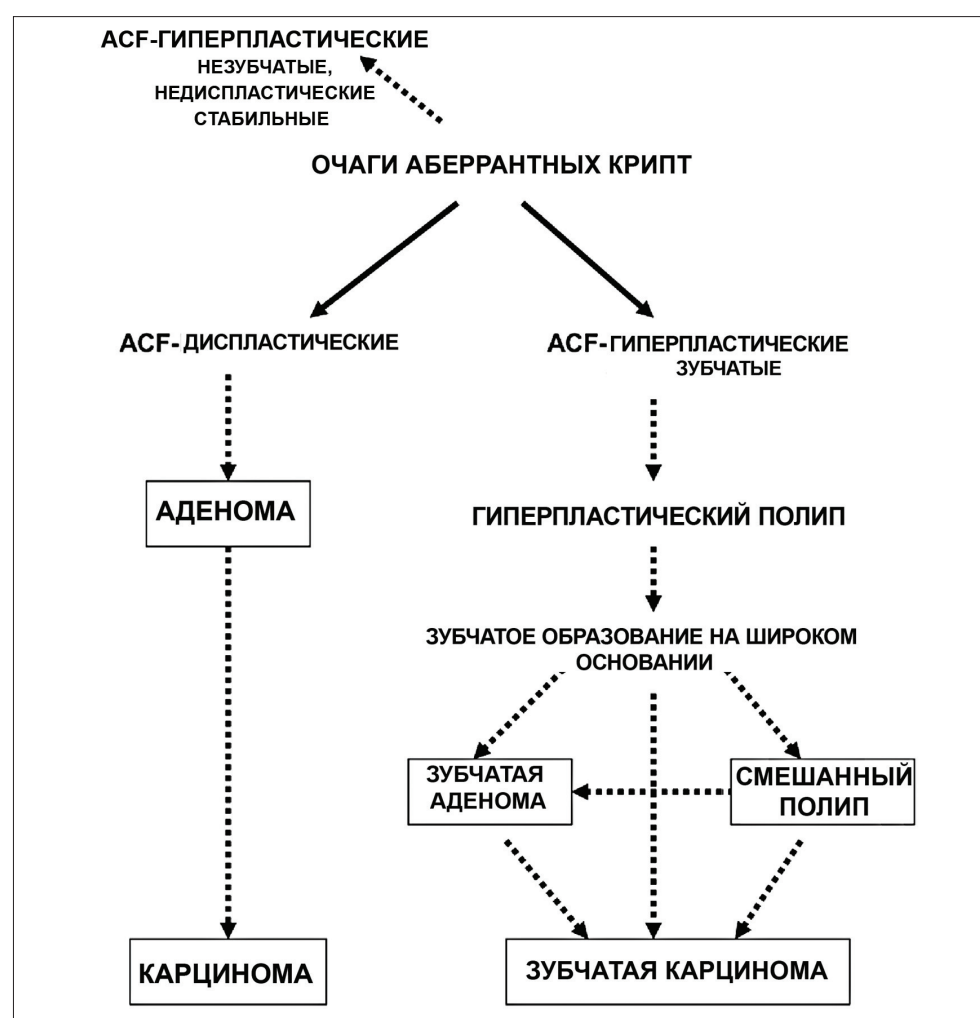


Рис. 4. Прогрессирование диспластических и метапластических АСФ в рак – незубчатый и зубчатый пути

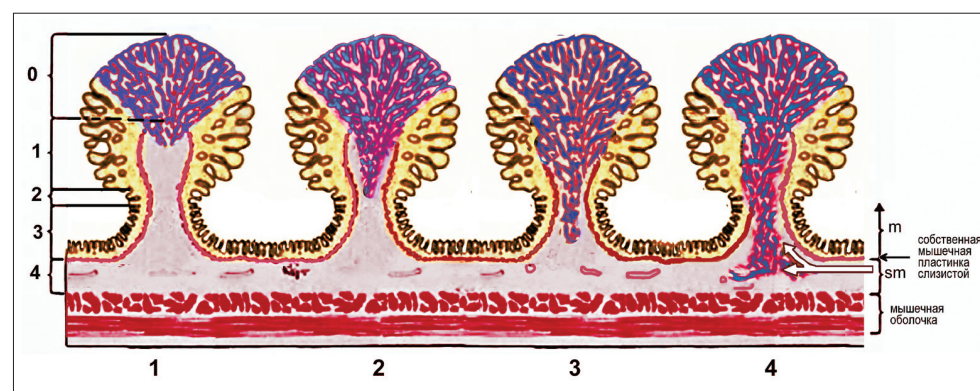


Рис. 5. Оценка степени инвазии рака в неоплазиях на ножке по Haggitt R.C. и соавт. (1985)

Уровень 0 – интраэпителиальная карцинома; уровень 1 – инвазия подслизистой в пределах головки полипа; уровень 2 – инвазия шейки – места перехода ножки в аденому; уровень 3 – инвазия ножки (любой протяженности); уровень 4 – инвазия подслизистого слоя в месте прикрепления ножки, но без поражения l. muscularis propria.

предшественники развития зубчатых образований, в том числе неоплазий [36].

Метапластические АСФ без дисплазии разделяют на АСФ с нормальной слизистой – морфология их незубчатая, эпителий без существенных изменений, просвет крипт увеличен с большим количеством муцина; зубчатые АСФ с гиперплазией – просвет и отверстие увеличенных крипт зубчатый с увеличенным количеством муцина, у верхушки крипт может наблюдаться разветвленность, ядра увеличены без стратификации, пролиферация происходит в нижней части крипт. Зубчатость просвета связана с усиленным дозреванием эпителиоцитов при прогрессировании в сторону поверхности и угнетением апоптоза. Возможно смешанное строение АСФ. Диспластические АСФ характеризуются пролиферацией в верхней части крипт, слоистым (стратифицированным) расположением увеличенных ядер и могут рассматриваться как микроаденомы.

Плотность АСФ наиболее высока в сигмовидной и прямой кишке. В противовес этому количество крипт в АСФ снижается в дистальном направлении толстой кишки. Хромоэндоскопия (0,2% раствор индигокармина) с увеличением позволяет выявить и сосчитать АСФ. Обычно считают их на протяжении 10 либо 20 см прямой кишки. Количество АСФ увеличивается с возрастом, что коррелирует с частотой рака, однако они не стабильны – со временем часть их перестает идентифицироваться, однако появляются новые. При наличии аденом количество АСФ в прямой кишке и крипт в АСФ больше, чем при отрицательных результатах колоноскопии, а при карциномах еще больше [9, 11, 55]. Таким образом, подсчет АСФ в прямой кишке может быть полезным при наблюдении за группой риска.

Предраковые неопластические образования связаны с уплотнением (скученностью) крипт, латеральной экспансией базального сегмента, клеточной альтерацией и атипией – утратой полярности клеток, увеличением ядер и многоядностью клеток. На схеме (рис. 4) показано потенциальное прогрессирование диспластических и метапластических АСФ в рак соответственно незубчатого и зубчатого типа. Последний может развиваться как со стадией зубчатых аденом или смешанных полипов, так и напрямую, минуя их.

Путь к колоректальному раку незубчатых поражений

Аденома является предраковым образованием, которое ограничивается эпителиальным слоем без инвазии сквозь базальную мембрану в строму слизистой. По архитектонике они делятся на тубулярные, villous и тубуло-villous (преобладающий компонент составляет менее 75-80% объема аденомы), на высокую и низкую степень дисплазии по атипии клеток, то есть неопластические изменения на клеточном уровне имеют всегда. Согласно модифицированной классификации ВОЗ такая дисплазия теперь называется интраэпителиальной неоплазией (ИЭН). Выраженные структурные нарушения дают основание относить аденому к интраэпителиальной неоплазии высокой степени (HGIN – high grade intraepithelial neoplasia). К цитологическим признакам клеточной атипии принадлежат 2-5 рядов палисадных или увеличенных ядер с дисперсным рисунком хроматина и выраженными ядрышками. Грубые цитологические нарушения (потеря полярности клеток, стратификация, атипичные фигуры митоза) могут вызвать

трудности в дифференциации с интрамукозной карциномой.

Интрамукозная карцинома характеризуется высокой степенью клеточной атипии, искаженной архитектоникой крипт с латеральной экспансией (именно это характерно для рака); инвазией в lamina propria. Прорастание сквозь эпителиальную базальную мембрану не наблюдается в высокодифференцированных неоплазиях вследствие способности образовывать собственную базальную мембрану. Одиночные опухолевые клетки наблюдаются преимущественно в менее дифференцированных опухолях. Если поражение не проникает сквозь мышечную пластинку слизистой оболочки, оно классифицируется как интрамукозная карцинома (категория 4-4 по Венской классификации). Риск лимфатической и сосудистой инвазии минимален.

Субмукозная карцинома. При инвазии в подслизистый слой риск развития распространенного рака и метастазов в лимфоузлы зависит от степени инвазии. После эндоскопической резекции образований на ножке возможна полуквантитативная оценка подслизистой инвазии согласно классификации Haggitt R.C. (1985), где 1-й уровень соответствует инвазии подслизистой только в головке полипа, а 4-й – инвазии за пределы ножки (рис. 5).

Представители японской школы морфологов (Kikuchi R. и соавт., 1995) разработали полуквантитативный метод оценки препаратов, полученных при эндоскопической резекции полипов на широком основании и непиллиповидных образований (рис. 6).

Выделяется три уровня глубины подслизистой инвазии (sm1, sm2, sm3), а также три уровня распространения в латеральном направлении (sm1a, sm1b, sm1c) в поверхностном слое подслизистой. Слабой (sm-s) инвазия считается в случаях sm1a или sm1b. При уровнях sm1c, sm2 или sm3 инвазия массивная (sm-m). Более точным является измерение глубины инвазии в микрометрах от края l. muscularis mucosae. Низким считается риск, если глубина инвазии не превышает 1000 мкм и высоким – когда инвазия превышает эти размеры. Другой вариант оценки для повседневной практики патоморфолога: поражение менее половины толщи подслизистого слоя в удаленном препарате оценивается как sm1, более того – как sm2 и при поражении края разреза – как sm3. Дополнительными критериями являются почкование (budding) или диссоциация опухолевых клеток по фронту инвазии, а также инвазия в лимфатические и венозные сосуды.

Как интрамукозная карцинома, так и прорастание в подслизистый слой считаются ранним, или поверхностным, раком, распространение глубже называется распространенным (advanced) раком.

Карцинома de novo предполагает отсутствие стадии предрака, таковой считаются плоские либо углубленные маленькие (<1 см) карциномы без резидуальной аденоматозной ткани. При небольшом диаметре таких неоплазий часто возникает инвазия в подслизистый слой. Такие агрессивные опухоли обладают специфическим геномным профилем. По данным Shimoda T. и соавт. (1989), в образцах раннего полиповидного рака остаточная аденоматозная ткань была выявлена в 91%, в то же время при непиллиповидном раннем раке (который встречался гораздо реже – в 18%) ни в одном образце не обнаружена аденоматозная ткань.

Продолжение на стр. 36.

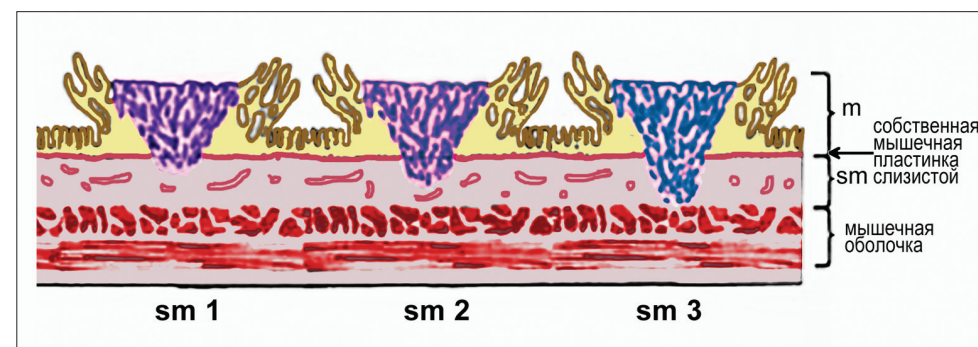


Рис. 6. Оценка степени инвазии рака в образованиях на широком основании по Kikuchi R. и соавт. (1995) по трем уровням глубины подслизистой инвазии: m – слизистая оболочка, sm – подслизистый слой

В.И. Никишаев, д.м.н., Киевская городская клиническая больница скорой медицинской помощи;
А.Р. Патий, Николаевская центральная районная больница Львовской области;
И.Н. Тумак, к.м.н., И.А. Коляда, кафедра эндоскопии и малоинвазивной хирургии ФПДО
Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого

Эндоскопическая диагностика раннего колоректального рака

Продолжение. Начало на стр. 34.

Сегодня не рекомендуют употреблять термин «карцинома in situ» применительно к цилиндрическому эпителию. Это определение применимо к плоскоклеточным неоплазиям, ограничивающимся слоем эпителия. Однако дифференцировать карциному, не выходящую за пределы единственного слоя цилиндрического эпителия, с ИЭН высокой степени (HGIN) и интрамукозной карциномой очень сложно.

Градации карцином. Классификация ВОЗ рака толстой кишки согласно цитологическим и структурным критериям выделяет четыре категории: высоко дифференцированную; умеренно дифференцированную; слабо (плохо) дифференцированную; недифференцированную. В дополнение к этому японская школа патологов подразделяет высокодифференцированные карциномы на основании клеточной атипии на высокую и низкую степень злокачественности [1, 19].

Высокодифференцированная карцинома низкой степени злокачественности отличается гиперхромными удлинёнными ядрами в базальной части клеток и менее инвазивна. Эти карциномы составляют большинство интрамукозных карцином и преимущественно имеют полиповидное макроскопическое строение. Для карциномы высокой степени злокачественности характерна повышенная концентрация круглых больших ядер, смещённых в апикальную часть клетки, повышенный митотический индекс и большая инвазивность. Эти карциномы преобладают среди субмукозных и углублённых неоплазий. Даже при интрамукозном их росте возможно метастазирование в лимфоузлы и требуется хирургическая резекция.

Венская классификация (2000) является результатом консенсуса между экспертами-патологами Востока и Запада. В пересмотренной Венской классификации (2002) используется термин «неоплазия», который является синонимом к прежде используемому «дисплазия». В Прагматической классификации (табл. 1) исключены группы неопределённости в наличии и степени неоплазии, включено разделение карцином на низкую и высокую степень (Kudo S., Lambert R., Allen J. et al., 2008). В группу неоплазий низкой

степени, кроме неинвазивных ИЭН (низкой и высокой степени), вошли карциномы низкой степени злокачественности без факторов риска, в том числе с инвазией в подслизистый слой. В группу неоплазий низкой степени кроме неинвазивных интраэпителиальных неоплазий (низкой и высокой степени) вошли карциномы низкой степени злокачественности без факторов риска, в т.ч. с инвазией в подслизистый слой и подозрение на инвазивный рак. В группу неоплазий промежуточной степени включены карциномы высокой степени атипии клеток даже при инвазии только в строму слизистой, низко-дифференцированная интрамукозная персневидноклеточная карцинома, дифференцированная карцинома низкой степени злокачественности при инвазии на глубину менее 1000 мкм. В группу неоплазий высокой степени включены инвазивные карциномы низкой степени дифференциации, а также дифференцированные с высокой степенью атипии и/или инвазией на глубину более 1000 мкм. Учитывают также сосудистую инвазию, неполную резекцию при эндоскопическом удалении, отпочковывание опухолевых клеток. Такая классификация применима как к классической последовательности аденома-карцинома, так и к неоплазиям в зубчатых образованиях.

Зубчатый путь развития КРР

Для всех зубчатых образований характерна сходная архитектура верхней части эпителиальных крипт с зубчатой картиной просвета (пилообразный неровный контур просвета крипт) и фенотипом с мутацией гена BRAF [20, 23, 24].

Не неопластические зубчатые образования

Прекурсором (предшественником) гиперпластических полипов (ГП) и зубчатых неоплазий является метапластический зубчатый подтип ACF. В дальнейшем при росте ГП могут быть полиповидными или непалиповидными образованиями [35, 37]. Деление клеток в базальном сегменте нормальное, просвет зубчатый, но преимущественно прямой. Нет ни структурных, ни клеточных признаков неоплазии. Большие ГП встречаются редко, их строение отличается усиленной зубчатостью и дилатацией просвета крипт.

Гистологически выделяют три типа ГП: микровезикулярный, богатый бокаловидными клетками и бедный муцином (редко), однако на практике различить их сложно. Считается, что микровезикулярный тип может быть предшественником сидячих зубчатых образований, а богатый бокаловидными клетками – традиционными зубчатыми аденомами (traditional-serrated adenomas – TSA).

Диагноз **гиперпластического полипоза** ставят в случае обнаружения в толстой кишке, выше сигмовидной кишки, более 30 ГП или при наличии свыше 5 больших ГП (>10 мм) или при выявлении ГП у близких родственников (первая степень родства) больных с гиперпластическим полипозом. В таких полипах повышенный индекс зубчатости, крипты латерально разветвлены, а созревание клеток нарушено. Повышенный риск рака у таких больных связан с синхронным наличием аденом либо ГП с атипичной структурой, так называемых сидячих зубчатых образований.

Термин **«зубчатые поражения на широком основании»** (сидячие зубчатые поражения, sessile serrated lesions – SSL) считается более приемлемым, чем употребляющийся уже 15 лет «зубчатые аденомы на широком основании», поскольку не наблюдается клеточных признаков интраэпителиальной неоплазии; некорректен также термин «зубчатый полип на широком основании» – эта подгруппа чаще имеет непалиповидный характер, что затрудняет их дифференциацию с LST. Считается, что частота SSL достигает 9-20% от всех зубчатых образований. Гистологически наблюдается дальнейшее усиление пролиферации: зубчатые изменения распространяются на базальный сегмент крипт, которые дилатируются и разветвлены. Зона пролиферации распространяется на среднюю 1/3 крипт. Ядра несколько увеличены. Образования имеют характерную шапочку из слизи вследствие ее чрезмерного выделения. Зубчатые образования на широком основании чаще встречаются в проксимальных отделах ободочной кишки.

Зубчатые неоплазии. Неопластическое прогрессирование малых ГП в дистальных отделах толстого кишечника случается очень редко, они считаются не неопластическими. В то же время большие ГП преимущественно в правых отделах ободочной кишки являются пограничными образованиями с потенциалом неопластических изменений и малигнизации. Полипы смешанного строения (гиперпластический и аденоматозный компоненты) представляют собой промежуточный этап в развитии зубчатой аденомы.

Традиционные зубчатые аденомы (traditional serrated adenomas – TSA) – это комбинация зубчатых образований (зубчатость в верхнем сегменте) и аденом (в нижнем сегменте) с большой пролиферативной способностью, стратификацией ядер в 2-3 ряда и наличием клеток с избытком эозинофильной цитоплазмы. Различение SSL и TSA основано преимущественно на цитологических критериях. Типичные зубчатые аденомы часто прогрессируют в зубчатые карциномы с муцинозным или трабекулярным ростом, которые более агрессивны по сравнению с КРР, развившимися из SSL или классических аденом.

Смешанные полипы – образования, содержащие больше одного гистопатологического типа зубчатых образований (ГП и/или TSA, SSL) или по крайней мере один тип в комбинации с аденомой.

Топографические особенности поверхностных колоректальных поражений

В качестве границы между проксимальной и дистальной частями толстой кишки принят селезеночный изгиб, что, в принципе, соответствует бассейнам кровоснабжения. Это деление основывается на различиях в анатомии, биологии и метаболизме [10]. Экспрессия антигенов групп крови А и В характерна

только для клеток проксимальной части толстой кишки. В этом отделе происходит внутрипросветная ферментация и ее воздействие на метаболизм желчных кислот, продукция жирных кислот с короткой цепью, бактериальных ферментов, которые причастны к образованию мутагенных метаболитов. Различие экологических факторов имеет отношение к различиям в частоте и особенностям опухолей. Исходя из этого, по отношению к селезеночному изгибу разграничивают правосторонние (проксимальные) и левосторонние (дистальные) локализации колоректальной неоплазии.

Тенденция роста частоты КРР в развитых странах касается только проксимальных опухолей. В противовес этому в развивающихся странах, отмечается рост только дистальных карцином. Локализация аденом, прогрессирующих в рак, в двух основных категориях наследственного КРР различна: при FAP слизистая оболочка толстой кишки покрыта большим количеством маленьких аденом, но большинство из них стабильны, рак развивается преимущественно в дистальной части толстой кишки; при HNPCC аденом меньше, они менее стабильны, характерно развитие рака проксимальной части толстой кишки. Различие между проксимальными и дистальными опухолями подтверждено и геномными профилями.

Для зубчатых образований также характерна зависимость морфологии от расположения. Традиционные зубчатые аденомы [11] в виде полиповидных образований преимущественно наблюдаются в дистальных, а непалиповидные в проксимальных отделах толстой кишки. Полиповидные традиционные зубчатые аденомы чаще выявляют у мужчин, они реже прогрессируют в рак. Проксимальные зубчатые образования чаще классифицируются как зубчатые патологические изменения на широком основании, тогда как дистальные поражения соответствуют зубчатым аденомам [11]. Проксимальный зубчатый рак связан с лучшим прогнозом, чем дистальный [20, 21].

Стратегия для постановки эндоскопического диагноза и лечения поражений, относящихся к опухолям

Эндоскопическое обнаружение и характеристика

Патологическая область на поверхности слизистой оболочки обнаруживается без увеличения и хромокопии по наличию любого из следующих элементов: явная приподнятость или депрессия; изменение цвета слизистой оболочки; обрыв сети поверхностных капилляров. Специальное внимание требуется в исследовании слепой и восходящей ободочной кишок, где даже большие непалиповидные образования могут быть покрыты содержимым и плохо видны. Хромокопия с индигокармином помогает оценить распространение и внешний вид поражения. Если его размер не измерен специальным инструментом, оно должно быть классифицировано как очень маленькое (≤ 5 мм), маленькое или промежуточное (6-9 мм), большое (≥ 10 мм). Внешний вид описывается согласно подтипам категории 0 Парижской классификации [39].

Прагматическая классификация незубчатых поражений

Полиповидные аденомы на ножке или на широком основании отнесены к подтипам Ip и Is по Парижской классификации [39]. Направление их роста вверх. Большинство полиповидных аденом являются маленькими или небольшими в размере. Частота злокачественного преобразования увеличивается пропорционально размерам. Большие аденомы (≥ 10 мм) и те, которые имеют, по крайней мере 25% ворсинчатого строения (по другим данным – 20%) или содержат HGIN, часто называют advanced adenoma.*

Таблица 1. Параллели Прагматической и Венской классификаций			
Прагматическая		Соответствие в Венской классификации	Риск
Нормальная слизистая или воспаление, гиперплазия (метаплазия)	Неоплазии нет	1.Отрицательные данные в отношении неоплазии	Нет
		2.Неизвестно, есть ли интраэпителиальная неоплазия	
Неоплазия низкой степени	ИЭН низкой степени или неинвазивная высокой степени	3.Неинвазивная интраэпителиальная неоплазия низкой степени	Низкий
		4.1.Неинвазивная интраэпителиальная неоплазия высокой степени	
	Подозрение на инвазивный рак	4.3.Неопределенность в отношении инвазии	
	Дифференцированная карцинома низкой степени злокачественности/клеточной атипии	4.4.Интрамукозная карцинома	
Неоплазия промежуточной степени	Дифференцированная интрамукозная карцинома высокой степени злокачественности, низкодифференцированная интрамукозная персневидноклеточная карцинома	5.Интрамукозная карцинома	Промежуточный
		5.Подслизистая карцинома	
Неоплазия высокой степени	Инвазивная карцинома с факторами риска**	5.Подслизистая карцинома	Высокий

* Инвазия на глубину менее 1000 мкм

** Низкая степень дифференциации, высокая степень атипии в дифференцированных карциномах и/или инвазия на глубину более 1000 мкм

*Термин «advanced adenoma» является клинически уместным с точки зрения тактики лечения (высокий риск прогрессирования в рак). Общепринятый в современной англоязычной литературе он трудно переводим в буквальном смысле, потому что advanced переводится как «развитый, продвинутый». Например, применительно к злокачественным опухолям он подразумевает их выраженное локальное распространение или метастазирование. В данном контексте этот термин подразумевает наличие больших изменений, чем в большинстве мелких аденом, относится к неоплазиям диаметром 10 мм и более и/или с villous структурой, и/или HGIN.

Частота злокачественного преобразования увеличивается пропорционально размерам и коррелирует с прогрессирующим изменением поверхностной структуры ямок от категории III к VN.

Неполиповидные и неуглубленные аденомы. Образования, возвышающиеся менее чем на 2,5 мм над уровнем слизистой оболочки, классифицируются как подтип IIa [39]. Редко выявляют полностью плоские аденомы – подтип IIb. Маленькие аденомы (<10 мм) часто пропускаются при эндоскопическом исследовании. Хромоскопия более эффективна для их обнаружения. Структура ямочного рисунка часто относится к категории III и коррелирует с низким риском прогрессирования в аденокарциному. Маленькие аденомы могут в дальнейшем быть стабильными, регрессировать, расти в латеральном направлении или вверх (превращаясь в полипы).

Плоские малые неопластические образования встречаются у человека часто, и некоторые из них могут быстро прогрессировать в рак (малигнизироваться), несмотря на то что размер их остается небольшим. При отсутствии остаточного аденоматозного строения такие злокачественные неоплазии считают раком де novo. Плоские карциномы встречаются с одинаковой частотой во всех отделах толстой кишки, тогда как выступающие образования более характерны для дистальных отделов.

Различия между полиповидными и непалиповидными образованиями и специфические черты углубленных образований в толстой кишке были широко изучены S. Kudo. Диагностика и описание их трудны, но ошибок можно избежать, если эндоскописты и патоморфологи будут описывать макроскопическую морфологию находок, используя унифицированные определения Парижской классификации.

Во-первых, непалиповидные образования менее заметны в сравнении с полиповидными, потому их часто пропускают, в особенности эндоскописты, которые не обучены технике осмотра, применяемой в Японии. Использование видеозондоскопов с высокой разрешающей способностью в этом плане более эффективно. Во-вторых, непалиповидные, слегка приподнятые (0-IIa) образования часто ложно классифицируются как сидячие, на широком основании (0-Is). В-третьих, все подтипы непалиповидных образований часто называют плоскими, не выделяя при этом

важные, но редкие углубленные образования, которые часто оказываются инвазивными опухолями. В-четвертых, непалиповидные неопластические образования в разных своих секторах могут иметь смешанное строение, характерное как для полипов на широком основании, так и для непалиповидных образований.

Латерально стеющиеся опухоли (LST), описанные S. Kudo, относительно редки и имеют диаметр больше 10 мм. Направление роста преимущественно латеральное, в целом это непалиповидные образования, но часто наблюдаются аденомы смешанного строения с элементами полипов на широком основании. Латерально стеющиеся аденомы [16] делятся на две группы: зернистые (гранулярные) – LST-G – приподнятые с гомогенной или узловой поверхностью (подтипы 0-IIa или IIa + Is); незернистые (негранулярные) аденомы – LST-NG. Последние бывают приподнятыми или даже с псевдоуглубленной поверхностью (0-IIa или IIa + Is). Некоторые негранулярные виды LST-образований называют ложно углубленными, чтобы подчеркнуть их отличие от простых углубленных образований (0-IIc). Рисунок ямок, относящийся к категориям III или IV, подтверждает относительно низкий потенциал прогрессирования в аденокарциному.

Неполиповидные и углубленные аденомы. Они бывают редко – не более 5% поверхностных неоплазий, характер роста – главным образом в глубину (подтип Is) [39]. Комбинация углубления с небольшим краевым возвышением определяется как Is + IIa или IIa + Is. Ямочный рисунок категорий IIS-VN коррелирует с высокой частотой прогрессирования в аденокарциному. Злокачественная трансформация часто имеет место в образованиях меньше 10 мм, частота инвазии в подслизистый слой гораздо выше, чем при других подтипах. В работе из клиник Аkitы и Йокогамы процент рака с инвазией в подслизистый слой был очень высоким в группе больных с углубленными непалиповидными образованиями: 35,9% (210 из 585 пациентов). Частота рака с инвазией в подслизистый слой в полиповидных, наоборот, была очень низкой – 2,4%. В странах Запада частота рака в зависимости от внешнего вида поверхностных образований также была выше в группе с углубленными образованиями, составив 11,7-50%, а процент рака в полиповидных образованиях варьировал от 0,6 до 1,2%.

Таблица 2. Категории ямочного рисунка (pit pattern) поверхности слизистой оболочки толстой кишки (осмотр с увеличением и применением хромоскопии либо NBI)			
Гистология	Pit pattern		Лечение
Не неопластическая	Нормальная слизистая – нормальные круглые ямки, однородный рисунок	I	Не требуется
	Гиперпластические полипы – увеличенные звездчатые крипты, однородный рисунок	II	
Неоплазия, аденома	Удлиненные волнистые гребни	III	Эндоскопическая резекция
	Суженные круглые ямки, неоднородный рисунок	IIIS	
	Разветвленные или мозговые гребешки (валики)	IV	
Неоплазия, рак	Неоднородная поверхность	VI	Хирургическое лечение
	Аморфная (бесструктурная) поверхность	VN	

Таблица 3. Категории сосудистого рисунка поверхности слизистой толстой кишки (осмотр с увеличением и применением NBI)			
Гистология	Сосудистый рисунок		Лечение
Не неопластическая	Нормальный	Четкий рисунок капилляров вокруг отверстий ямок	Не требуется
	Ослабленный, «нечеткий» (faint)	Капилляры вокруг увеличенных ямок плохо просматриваются	
Неоплазия, тубулярная или villous аденома	Сетчатый (network)	Сосуды образуют большие правильные (равномерные) ячейки	Эндоскопическая резекция/диссекция в подслизистом слое
	Густой, плотный (dense)	Увеличенные сосуды одинакового размера на верхушках удлиненных эпителиальных валиков	
Рак	Неправильный, неоднородный (irregular)	Увеличенные сосуды неравномерного диаметра и в расходящихся направлениях	Хирургическое лечение
	Редкий (sparse)	Скудный рисунок сосудов неравномерного диаметра и в расходящихся направлениях	

Рак в LST-образованиях. Риск развития рака в LST-образованиях нарастает с увеличением их размера и выше в опухолях с гранулярным строением со смешанными долями, а также в образованиях с негранулярным и ложноуглубленным строением.

Рак de novo является маленьким, меньше 10 мм в диаметре, с плоской или углубленной непалиповидной формой и относится к подтипам IIa-IIc [39]. Ямочный рисунок относится к категориям VI или VN. Несмотря на небольшой размер, инвазия в подслизистый слой часта, как и прогрессирование в язвенную распространенную форму рака. Частота рака de novo среди поверхностных злокачественных поражений невысока.

Прагматическая классификация зубчатых образований

Гиперпластические полипы. Чаше всего ГП мелкие, до 10 мм, и, по сути, макроскопически не являются полипами – классифицируются как подтип IIa или IIb. Поверхностная структура их ямок соответствует категории II, с ямками с большими звездчатыми открытиями. Мелкие ГП – стабильные, не неопластические образования. Большие ГП (>10 мм) встречаются гораздо реже, если в них преобладает латеральный рост, их относят к подтипу IIa, если растут вверх – форма полиповидная, соответствующая подтипам Ir или Is. Значительный риск злокачественного развития в гиперпластическом полипе связан с наличием синхронных аденом или зубчатых образований на широком основании.

Зубчатые образования на широком основании. Большинство этих поражений являются большими (>10 мм) и имеют преобладающий латеральный рост. Их общий макроскопический фенотип – непалиповидный или образования с комбинацией непалиповидных и полиповидных изменений на широком основании, напоминающие LST (0-IIa + Is, 0-Is + IIa, 0-IIa + Is). Поверхность поражения гомогенна и часто покрыта желтым слоем слизи, который должен быть тщательно смыт, поскольку он маскирует микроархитектуру. Хотя эти образования не являются аденомами, тем не менее риск прогрессирования к зубчатой аденоме значителен, в связи с этим рекомендуется удаление SSL правых отделов ободочной кишки, а не только биопсия.

Смешанные гиперпластические и аденоматозные полипы. Поверхность этих поражений неоднородна, с узелками и часто покрыта слоем желтой слизи. Исследование ямочного рисунка выявляет мозаику структур, подобных гиперпластическим типам и типам III и IV в аденоматозных участках. О соответствующих типах поражения в полипе нужно сообщать, и термин «смешанный полип» использовать в скобках после диагноза индивидуальных компонентов (например, аденома + ГП или традиционная зубчатая аденома + аденома). Смешанные полипы должны быть полностью удалены. Если есть аденоматозный компонент, поражение должно наблюдаться так же, как аденомы. Соответственно, тактика определяется наличием неопластической ткани.

Традиционные зубчатые аденомы/карциномы. Эти поражения часто достигают размера 10 мм, рост происходит как вверх, так и вниз, но они также растут и латерально. Макроскопический вид – полиповидный или непалиповидный, [22], соответствующий подтипам Ir, Is и IIa [39]. Ямочный рисунок варьирует от II типа в маленьких зубчатых аденомах до типов III и IV в больших аденомах и типов VI или VN в карциномах. Гистопатологическое изучение традиционных зубчатых аденом [25] показало, что ИЭН высокой степени атипии чаще встречается в непалиповидных поражениях (25,2%) чем в полиповидных (9,2%). Зубчатые аденомы часто прогрессируют в зубчатый рак, и некоторые были описаны как смежные с раком [20].

Рак в зубчатых образованиях. Зубчатые аденокарциномы, кроме генетических маркеров, имеют четкие гистологические особенности и составляют около 7,5% всех колоректальных раков и 17,5% раков, расположенных в наиболее проксимальных отделах толстой кишки [21]. Процент зубчатых карцином выше в проксимальных отделах толстой кишки и нижних отделах прямой

кишки. Потенциал озлокачествления зубчатых аденом ниже, чем обычных аденом. Хотя большинство зубчатых образований на широком основании не перерождаются в рак, некоторые из них, особенно большие, с локализацией в проксимальных отделах толстой кишки, могут быстро трансформироваться в зубчатую карциному. Большие образования в проксимальных отделах толстой кишки с преимущественно непалиповидным строением на эндоскопии требуют особого внимания с целью раннего выявления зубчатых раков и их предшественников. В широкую категорию больших образований, которые могут встречаться в данных отделах толстой кишки, входят зубчатые образования на широком основании, а также предшественники незубчатых раков, такие как плоские или слегка приподнятые аденомы, а также LST-образования.

Эндоскопическая характеристика поверхности обнаруженных образований

До получения патологического заключения надо классифицировать эндоскопически внешний вид поражения как не относящееся к новообразованию или относящееся для оценки риска злокачественного развития до принятия решения о методе лечения. Характеристика основана на анализе поверхностной микроархитектуры и сети поверхностных капилляров.

Классификация ямочного рисунка. Оптическое увеличение (от 50 до 100х на 14-дюймовом мониторе), электронное увеличение или применение объектива с адаптивным фокусным расстоянием в сочетании с хромоскопией, или эндоскопия с усилением четкости изображения (NBI, FICE и др.) применяются для описания поверхностной микроархитектуры или структуры ямок (pit) эпителия.

Классификацию прогрессирующих изменений ямочного рисунка, соответствующих характеру неопластических образований, впервые предложил S. Kudo. С тех пор правомерность такого подхода подтверждена многими исследователями. В Японии была предложена градация идентификации и прогрессирования неоплазии на основе изменений ямочного рисунка (табл. 2). Углубленные непалиповидные образования, как правило, более злокачественны, и ямочный рисунок V типа встречается у 41% из них. Доля ямочного рисунка V типа среди неуглубленных (неполиповидных или полиповидных) образований составляет менее 5%. Типы III, II, IS, IV, VI и VN предполагают наличие неоплазии с прогрессированием от низкого к высокому риску злокачественного развития. Широко применяется более простая классификация с использованием трех стадий: отсутствие неоплазии (тип I и II), неоплазия низкой степени (тип III) и неоплазия высокой степени (тип IV и V). Исследования, выполненные в Японии, подтвердили, что нерегулярный или аморфный подтип ямочного рисунка характерен для инвазии рака в подслизистый слой.

Классификация сосудистого рисунка. Рисунок поверхностных капилляров слизистой кишки определяется при увеличении в белом свете или с NBI [14] или FICE [38] без хромоскопии. В нормальной слизистой оболочке отверстия крипт окружают четко очерченные капилляры. Группа эндоскопистов из Northern Yokohama Hospital использовала следующие критерии: степень видимости, увеличенный или неоднородный диаметр, отсутствие симметрии в направлении хода капилляров и разделила сосудистый рисунок на пять типов (табл. 3). Чувствительность и специфичность «нечеткого» сосудистого рисунка для гиперпластических полипов составили 98,2 и 90,2% соответственно. «Четкий» сосудистый рисунок, в который объединили остальные четыре типа сосудистых рисунков, нашли в 823 из 843 неопластических образований и только в 4 из 41 гиперпластического. Чувствительность и специфичность нерегулярного и скудного типов сосудистого рисунка для массивной инвазии в подслизистый слой составили 94,6 и 81,1% соответственно.

Продолжение в следующем номере. 37