

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 в №5-6, 2013 г.

Лечение с учетом предварительного диагноза патологии

Следующий шаг после эндоскопического обнаружения колоректального образования — выбор метода лечения. Варианты — никакого лечения (наблюдение), эндоскопическая резекция/диссекция слизистой или хирургическое лечение. Эндоскопическая резекция слизистой не дает возможности удалить поражение единым блоком при размерах более чем 25 мм. Последнее возможно с помощью техники эндоскопической диссекции в подслизистом слое, однако она требует большего времени и технических средств, навыков и в данное время нуждается в стандартизации для применения в толстой кишке.

Правильность выбора метода лечения подтверждается результатами патогистологического исследования с использованием Венской классификации гастроинтестинальной неоплазии, адаптированной к толстой кишке. In vivo (до полного удаления образования) надежно прогнозировать патологистологическое заключение возможно при эндоскопии, однако эта техника еще не доступна для рутинного использования. В то же время стратегия эндоскопического диагноза с прогнозированием патогистологии, основанная на эндоскопии с высоким разрешением и увеличением в сочетании с хромоскопией или NBI, уже доступна для большинства эндоскопических центров за рубежом.

Образования слизистой оболочки без неоплазии (1-я и 2-я категория по Венской классификации) — риск отсутствует. К этим категориям относят нормальный эпителий, воспаление и маленькие ГП (<10 мм в диаметре). Для них не обосновано лечение и дальнейшее эндоскопическое наблюдение не обязательно. Исключением являются большие ГП и зубчатые образования на широком основании, для которых рекомендуется эндоскопическая резекция слизистой оболочки.

Неоплазия низкой степени (категории 3 и от 4.1 до 4.4 Венской классификации) — низкий риск. Это низкой степени ИЭН, неинвазивные ИЭН высокой степени, подозрение на инвазивный рак и высокодифференцированный внутрислизистый рак с низкой степенью клеточной атипии. Риск метастазирования в лимфатические узлы, как полагают, близок к нулю. Рекомендуется эндоскопическая резекция поражения и наблюдение с интервалами, определенными согласно патологистологическому заключению.

Неоплазия промежуточной степени — промежуточный риск. Соответствует категории 4.4 Венской классификации и частично 5 категории и включает три типа поражений: дифференцированный внутрислизистый рак с высокой степенью клеточной атипии; низкодифференцированный внутрислизистый рак с перстневидными клетками; высокодифференцированный подслизистый рак с глубиной инвазии в подслизистую <1000 мкм и с низкой степенью клеточной атипии. Риск метастазирования в лимфатические узлы низкий (1-4,8%). Имеется выбор между эндоскопическим и хирургическим вмешательством. После эндоскопического лечения необходимо наблюдение через короткие интервалы. Если патологистологическое заключение указывает на поражение высокого риска, то рекомендуется хирургическая операция.

Неоплазия высокой степени — высокий риск. Это соответствует 5-й категории Венской классификации и относится к двум типам поражений: подслизистый низкодифференцированный рак и высокодифференцированный подслизистый рак с клеточной атипией высокой степени или инвазией глубже 1000 мкм. Требуется хирургическое лечение с неoadъювантной терапией или без нее.

Роль колоноскопии в защите от КРР

Роль колоноскопии в предупреждении КРР включает два аспекта. Во-первых, это диагностика на ранних оперебельных стадиях и выявление предраковых заболеваний путем выборочного скрининга у бессимптомных пациентов и организованного скрининга при положительных тестах на скрытую кровь в кале; во-вторых — лечебная колоноскопия с выполнением эндоскопической резекции/диссекции предраковых образований и поверхностных раков без массивной инвазии в подслизистый слой. Степень защиты, обеспеченная колоноскопией, различна у пациентов, у которых не выявлена патология при колоноскопии, и у пациентов, у которых при первичной колоноскопии были обнаружены и удалены неопластические образования. В связи с этим возникает проблема оптимальных промежутков, предлагаемых для контрольных исследований.

Эффективность диагностики пока еще ниже оптимальной и нуждается в улучшении и проверке качества в следующих случаях: технология, повсеместное использование новейших эндоскопов с высоким разрешением; диагностика плохо видимых неполипозидных предшественников — маленьких углубленных поражений и больших приподнятых образований либо зубчатых и незубчатых предшественников на широком основании, особенно в правых отделах ободочной кишки; лечение и обучение оперативной эндоскопии, в том числе новейших технологий резекции/диссекции слизистой оболочки при неполипозидных патологических изменениях.

Защищенность пациента при негативных результатах колоноскопии

Выявление неопластических образований через несколько лет после негативной первичной колоноскопии может свидетельствовать о пропущенной патологии, то есть ложноотрицательном результате исследования. Логично предположить, что процент пропущенных аденом должен уменьшаться с введением в практику новых эндоскопов с высокой разрешающей способностью и широким углом обзора. Однако в недавнем исследовании с использованием тандемных колоноскопий (проведение повторной колоноскопии другим специалистом в день проведения первичного исследования — тандемная колоноскопия), общая доля пропущенной патологии оставалась высокой (20%), с показателем 26% для аденом размером до 5 мм и 9% — более 5 мм. Даже когда слизистая толстой кишки прецизионно осматривалась колоноскопами с высокой разрешающей способностью, распространенность малых аденом была настолько высокой (30-50%), что определенный процент пропущенной патологии был неизбежен.

Несмотря на отсутствие неопластических образований при первичной колоноскопии, в промежуток до повторной

колоноскопии могут развиваться доброкачественные и злокачественные метакронные неопластические образования. Рак, выявленный вскоре после полной колоноскопии, часто является метакронной опухолью с быстрым ростом, а не патологией пропущенной при первичном исследовании. Это в особенности относится к плоским и углубленным неполипозидным образованиям, которые часто классифицируются как рак de novo.

Несмотря на некоторые недостатки, негативная колоноскопия обеспечивает существенную защиту и дает довольно надежные гарантии в отношении низкого риска развития КРР. Степень защиты была оценена в большом ретроспективном исследовании типа случай-контроль с использованием базы данных MediCal (Калифорния, США). Сделан вывод, что колоноскопия предоставляет лучшую защиту, чем сигмоидоскопия, и такая тактика более эффективна у мужчин, чем у женщин. Это объясняется меньшей частотой полноценного осмотра проксимальных отделов толстой кишки у женщин. В Японии гарантия в отношении отсутствия спорадических неопластических образований при негативной колоноскопии была оценена в ретроспективном когортном исследовании, проведенном в шести отдельных центрах: относительный риск выявления спорадического рака был очень низким через год (0,1) и выше через три года (0,8).

Защита от неоплазий после колоноскопии с полипэктомией

Неопластические образования слизистой толстой кишки, выявленные через несколько лет после первичной колоноскопии с полной резекцией всех поверхностных неопластических образований, могут быть, если: данные образования были пропущены при первичном обследовании; в промежутке между колоноскопиями развились новые образования; образования не были полностью удалены при первичном вмешательстве. Доля неопластических образований, выявленных при вторичном исследовании в странах Западной, колебалась между 32 и 60%. Величина риска рецидива зависит от тяжести первичной патологии.

Стратегия четырех шагов для проведения качественного осмотра и выбора правильной тактики лечения

Современная эндоскопия с высоким разрешением не заменяет внимательного и тщательного осмотра слизистой оболочки и проведения дифференциального анализа находок: то, что мы лучше видим, не значит, что выявляем всю патологию. Для постановки эндоскопического диагноза требуется поэтапная методика как единственная защита от гипердиагностики, невыявления патологии и необоснованного лечения.

Первым существенным шагом является идеальная подготовка кишечника, так как любое твердое или жидкое содержимое, которое может сохраняться на поверхности слизистой оболочки, может маскировать маленькие неполипозидные поражения.

Второй шаг — это выявление участков с ненормальным строением при использовании стандартной визуализации, без технологий обработки изображения или хромоскопии. На данном этапе неполипозидные образования с легкостью могут быть пропущены, если эндоскопист



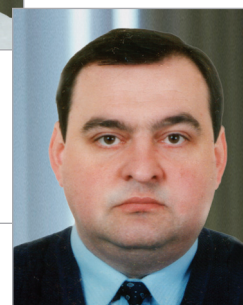
В.И. Никишаев



А.Р. Патий



И.Н. Тумак



И.А. Коляда

недостаточно обучен и не имеет достаточного опыта в определении незначительных изменений по цвету слизистой оболочки и изменению подэпителиальных капилляров при установлении границ поражения.

Третий шаг — характеристика образования. Рутинная хромоскопия с индигокармином помогает оценивать края поражения и идентифицировать возвышение или депрессию поверхности поражения. Внешний вид идентифицируется согласно категориям Парижской классификации. Хромоскопия с крезиловым фиолетовым (0,2% раствор) или кристаллическим фиолетовым (0,05% раствор) дает более длительную фиксацию красителя, но использование этих красителей предназначено для очень маленьких поражений, наблюдаемых при увеличении. Капиллярная сеть исследуется в белом свете, без хромоскопии с небольшим увеличением или с NBI, FICE. Техника NBI сейчас является критерием стандарта для классификации сосудистого рисунка в неопластических и неопластических образованиях. Оценка микроархитектоники эпителиальной поверхности образования проводится с использованием увеличения в комбинации с хромоскопией или с эндоскопией с усилением четкости изображения. Определение типа ямочного рисунка используется для прогнозирования наиболее вероятного гистологического строения.

Четвертый шаг — это постановка диагноза и выбор тактики лечения с учетом морфологического строения образования и его локализации. Тактика предполагает выбор между наблюдением, эндоскопической резекцией или хирургическим вмешательством. Для эндоскопической резекции неполипозидных образований единым блоком может потребоваться сложная техника эндоскопической диссекции в подслизистом слое.

Прагматический подход к выбору лечения

Поверхностные поражения, расположенные в проксимальных отделах толстой кишки, часто являются более опасными в сравнении с расположенными в дистальных отделах. Большинство маленьких

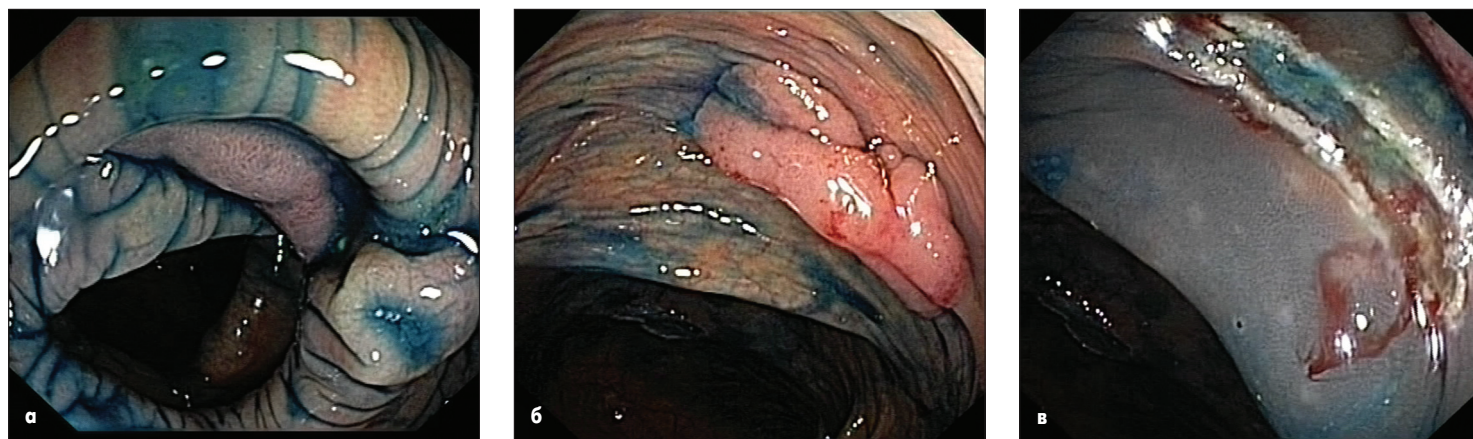


Рис. 7. LST-NG: а) при хромокопии; б) при расправлении воздухом; в) после резекции

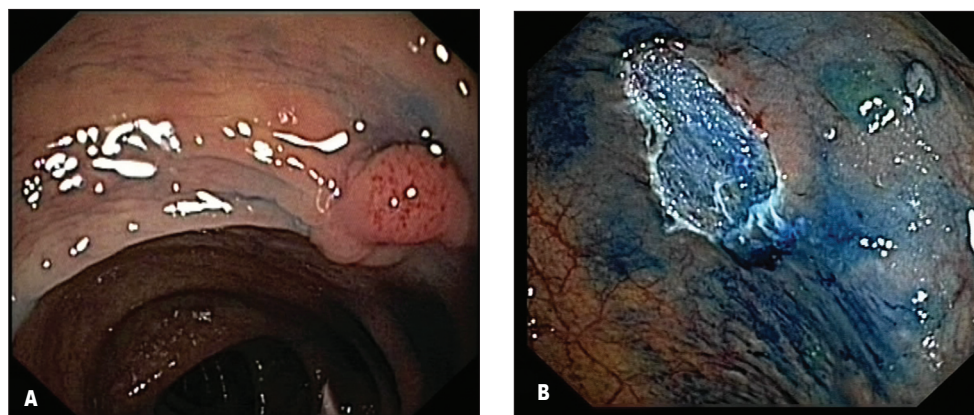


Рис. 8. А – интрамукозная карцинома 0-IIa+IIb; В – после резекции

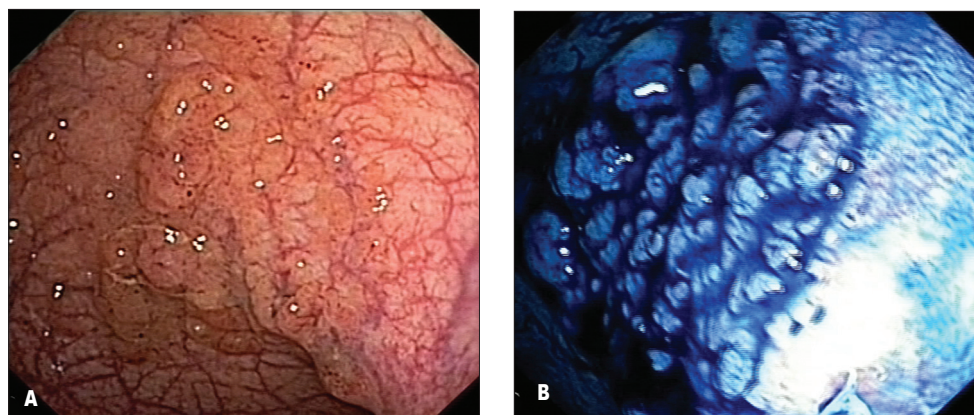


Рис. 9. LST-G: А – в белом свете; В – при хромокопии

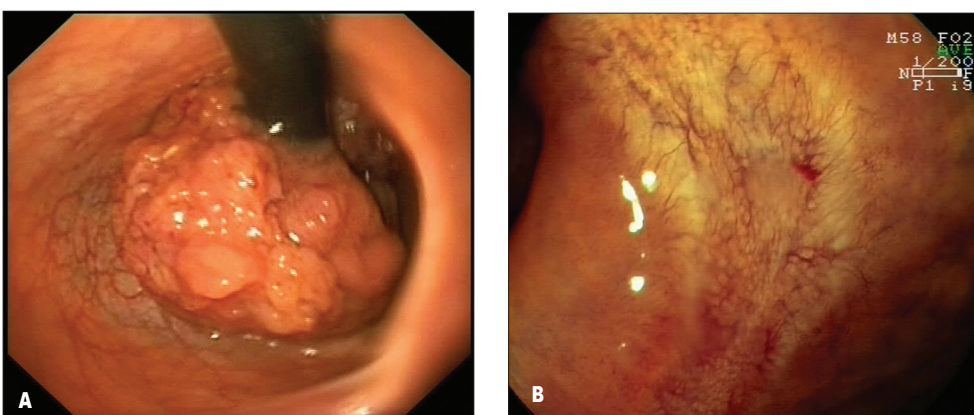


Рис. 10. А – аденома сигмы; В – при контроле через 3 месяца – рубец

ГП не несут риска прогрессирования в злокачественное образование, в то время как большие ГП в проксимальных отделах толстой кишки часто прогрессируют в неоплазию высокой степени.

Большие полиповидные и непиповидные образования имеют больший риск малигнизации. Большинство малых образований типа 0-IIa или 0-IIb несут неоплазию низкой степени, а образования типа 0-IIc часто имеют неоплазию высокой степени с инвазией в подслизистый слой.

Контроль качества в колоноскопии

Главные требования для проведения качественной колоноскопии включают использование видеокколоноскопов новых поколений с высокой разрешающей способностью, рутинное применение хромокопии с индигокармином как первого шага в характеристике любого образования, которое, в свою очередь, должно быть отнесено к подтипу соответственно Парижской классификации. Такая последовательность

должна быть отображена в протоколе исследования (так же, как и в патологоанатомическом отчете, если образование удалено). При подозрении на неоплазию высокой степени применяют эндоскопию с увеличением в сочетании с усилением четкости изображения с целью более точно оценить тяжесть неоплазии и ее инвазию в подслизистый слой.

Выводы

Любые модели проведения скрининга КРР всегда заканчиваются колоноскопией, и она должна быть проведена качественно, квалифицированным специалистом на современном аппарате, имеющим высокую разрешающую способность, угол поля зрения не менее 140° с функцией увеличения не менее 50°. К сожалению, в Украине таких колоноскопов очень мало (менее 3%), и это снижает качество исследования. Выявление повреждений слизистой оболочки толстого кишечника ложится на врачей-эндоскопистов (о гастроэнтерологов и других

специалистах, которым можно проводить колоноскопию или ректосигмоскопию, в клинических рекомендациях европейской комиссии Евросоюза по скринингу колоректального рака, подготовленных под эгидой International Agency for Research on Cancer, не упоминается), которые должны быть обучены соответствующим образом, оснащены современным оборудованием (проведение колоноскопии фиброволоконными аппаратами даже не обсуждается) и ежегодно повышать свой профессиональный уровень. Окончательная точность диагностики и выбор метода лечения зависят от патоморфолога. В рекомендациях европейской комиссии по скринингу КРР в разделе, посвященном гарантии качества определяемой патологии, первой рекомендацией является использование пересмотренной Венской классификации. К сожалению, наши морфологи не используют ее, продолжая пользоваться термином «дисплазия 1-3 степени», который после принятия Венской классификации не рекомендуется к применению. Учитывая особую важность заключения, которое дает морфолог, европейская комиссия по скринингу КРР отмечает необходимость каждый год проводить обучение морфологов, а дважды в год – внешнюю проверку качества их заключений. Понимая временную невозможность решения этих проблем в нашей стране, считаем возможным повышать качество обследования и результаты лечения за счет следующих подходов.

1. Проводить идеальную подготовку кишечника к исследованию. Предпочтение надо отдавать подготовке препаратами полиэтиленгликоля (ПЭГ) в два приема – накануне и в день исследования с однократным приемом симетикона по 80 мг в начале, середине и конце приема ПЭГ. При наличии остаточного содержимого в дистальных отделах толстого кишечника исследование надо прервать, поставить клизму на основе натрия дигидрофосфата дигидрата и после очистки кишечника продолжить исследование.

2. Проводить обнаружение патологического очага с помощью тотальной хромокопии с индигокармином, которая выполняется при извлечении колоноскопа (рис. 7-9).

3. Проводить биопсию при малейших подозрениях на патологическое образование, а по возможности полностью его удалять в пределах слизистой, что существенно повысит качество морфологического заключения.

4. В сомнительных случаях и при невозможности самостоятельно удалить найденное образование направлять пациента в другие учреждения, где занимаются этой патологией (проводят резекцию слизистой, диссекцию в подслизистом слое), а не оперировать пациентов с предопухолевыми образованиями, выполняя необоснованно обширные резекции кишки.

На рисунке 10 представлена эндоскопическая картина аденомы сигмы у пациентки, которой было предложено лапаротомным доступом удалить ее в одном из лечебных учреждений. Аденома удалена эндоскопически, путем диссекции.

Список литературы находится в редакции.

НОВОСТИ

Вводится генетический скрининг рака предстательной железы

Как известно, на протяжении нескольких десятилетий единственным имеющимся в распоряжении онкологов средством скрининга и раннего выявления злокачественных новообразований предстательной железы является анализ крови для определения уровня простатического специфического антигена (ПСА).

Ученые Института онкологических исследований (The Institute of Cancer Research, Великобритания) обнаружили 14 ранее не известных мутаций в восьми известных генах, связанных с развитием рака предстательной железы (РПЖ). По мнению авторов исследования, проведение генетического скрининга у мужчин с семейной историей РПЖ в отношении выявления этого спектра мутаций дает возможность определять пациентов с очень высоким риском скоротечного развития чрезвычайно агрессивных, угрожающих жизни форм заболевания и обеспечивать для них наблюдение в течение всей жизни.

В исследование были включены мужчины (n=191), у которых в семейном анамнезе насчитывалось, по меньшей мере, три случая РПЖ у ближайших кровных родственников. Ученые, используя технологии ДНК-секвенирования второго поколения, позволяющие провести быстрый одновременный генетический скрининг, проанализировали 22 известных гена-супрессора опухолей с целью обнаружения широкого спектра мутаций.

При этом в восьми генах были выявлены 14 мутаций, приводящих к значительному уменьшению или полному прекращению синтеза кодируемых этими генами белков. Речь идет о генах BRCA1 и BRCA2, скрининг которых уже рутинно проводится у женщин с семейной историей рака молочной железы или яичников, а также о генах ATM, CHEK2, BRIP1, MUTH, PALB2 и PMS2. Наличие любой из вновь выявленных мутаций коррелирует с повышенным риском развития агрессивной формы РПЖ, вовлечением лимфатических узлов, быстрым метастазированием и высокой вероятностью летального исхода.

Как отметил один из исследователей, специалист в области онкогенетики, профессор Ros Eeles, полученные результаты свидетельствуют о необходимости и целесообразности внедрения в широкую клиническую практику генетического тестирования с целью обнаружения риска РПЖ наравне с аналогичным тестированием для рака молочной железы. Существующие сегодня технические возможности уже позволяют превентивно выявлять пациентов, которые находятся в группе особо высокого риска развития агрессивных форм РПЖ, и спасать их жизнь, проводя более пристальный мониторинг.

Опираясь на результаты исследования, начиная с 2014 г. The Institute of Cancer Research совместно с лондонской больницей Royal Marsden запускают программу генетического скрининга населения, в которую включены 97 онкогенов, в том числе ген BRCA1.

<http://www.oncc.ru>