

Причины, факторы риска, и первичная профилактика  
колоректального рака

Диагностика, стадирование, верификация, и раннее  
выявление колоректального рака

# Причины, факторы риска и первичная профилактика колоректального рака

## Каковы факторы риска колоректального рака?

Фактор риска – это явления, наступление рака при воздействии которых становится наиболее вероятным. Выполнять функцию факторов риска могут выступать природные факторы, курение, гастрономические предпочтения, а также генетическая индивидуальность организма. Для каждой формы рака существуют определенные факторы риска, однако одно и то же явление может быть фактором риска сразу для нескольких онкологических нозологий.

Наличие факторов риска, одного или нескольких, недостаточно для развития ракового процесса. В тоже время отсутствие факторов риска не дает вам полной защищенности от рака. Подавляющее число раковых больных не имеет известных науке факторов риска, способных повлиять на возникновение и течение болезни. Даже при его успешном установлении, узнать, насколько значительный вклад в развитие данного заболевания он внес, бывает практически не возможно. Для колоректального рака выделены следующие факторы риска [1].

### Факторы риска, обусловленные образом жизни

Образ жизни порождает такие факторы риска как избыточная масса, курение табака, культура питания и снижение подвижности, оказывают наибольшее воздействие на развитие колоректального рака.

**Характер питания.** Установлено, что частое использование в пищу красного мяса (свинина, говядина, баранина) и некоторых субпродуктов и мясных изделий увеличивает риск появления колоректального рака. Готовка мяса при высоких температурах способствует образованию веществ, способствующих образованию опухоли. Однако влияние их на онкопроцесс остается тайной.

Дефицит в рационе насыщенных жирных кислот и растительной клетчатки, приводит к росту бактерий, вырабатывающих канцерогены. Растительная пища, содержащая витамины А, Е, С и большое количество клетчатки, способствует обезвреживанию канцерогенов, и замедляет их всасывание в кишечнике. В связи с этим заболеваемость раком, локализованным в толстом кишечнике, значительно ниже у сторонников вегетарианства [2].

**Физическая активность.** Снижение физической активности достоверно повышает риск развития рака толстого кишечника. При этом влияние данного фактора на риск развития рака прямой кишки не столь выражено, что говорит о различиях в онкогенезе.

**Избыточная масса тела.** Лишний вес также является фактором риска рака толстой кишки, однако он имеет большее значение для мужчин, нежели представительниц

прекрасного пола. Также существует прямая зависимость между величиной индекса массы тела (отношение массы (в кг.) к квадрату роста (в см.)), и риском заболеть раком нижней части толстого кишечника.

**Курение.** Уровень заболеваемости и смертности раком толстого кишечника значительно выше в группе курильщиков, несмотря на то, что табакокурение является основным фактором риска рака легких.

**Алкоголь.** Чрезмерное употребление алкоголя приводит к дефициту фолиевой кислоты в организме, который, в свою очередь, приводит к развитию колоректального рака.

**Возраст.** Колоректальный рак чаще всего развивается в возрасте старше 50 лет. 9 из 10 пациентов – люди пожилого возраста. При этом каждое прожитое десятилетие увеличивает шанс заболеть раком в два раза.

**Наличие в анамнезе полипов и рака толстого кишечника.** Если при обследовании были выявлены полипы толстой и прямой кишок, то в этом случае персональный риск развития колоректального рака значительно повышается (в 3-5 раз). Особенно высоки риск в том случае, если полипы достигли больших размеров, или их много.

При наличии в анамнезе эпизода колоректального рака, который был вылечен хирургически, существует риск рецидива опухолевого процесса в других отделах толстого кишечника. Этот риск особенно велик, если удаление опухоли было в молодом возрасте.

**Воспалительных заболеваний кишечника в анамнезе.** Воспалительные заболевания кишечника представляют собой патологическое состояние, при котором наблюдается длительное воспаление стенки толстого кишечника. К ним относятся две нозологии: неспецифический язвенный колит (НЯК) и болезнь Крона. Длительное воспаление стенки кишки приводит к развитию дисплазии, то есть изменению клеточного состава выстилки кишечника. При этом образуются атипичные клетки, которые еще не являются опухолевыми. Однако с течением времени эти могут претерпеть раковое перерождение.

Пациентам, длительно страдающим воспалительными заболеваниями кишечника, рекомендуется начать скрининговое исследование раньше 50 лет, и проходить его с более короткими интервалами.

**Полипы и рак толстого кишечника у членов семьи.** Колоректальный рак в большинстве случаев возникает у людей, у которых отсутствуетотягощенная наследственность. В то же время, 20% процентов раковых больных имеют одного или нескольких членов семьи, у которых был диагностирован рак прямой или толстой кишки. Высокий риск имеют люди, имеющих больных родственников первой линии (родители, дети, братья, сестры). При этом риск умножается на два, если один родственник первой линии болен раком; увеличивается в несколько раз, если рак у него был диагностирован в возрасте моложе 45 лет. Самый высокий риск наблюдается в том случае, если нескольким родственникам первой линии был выставлен диагноз колоректального рака.

Причина повышенного риска по всей вероятности связана с наследованием атипичных генов, а также условиями проживания.

Если в семье имеются случаи колоректального рака или полипов толстой кишки, то необходимо подумать о раннем начале скрининга. Также, пациенту следует рассказать родственникам факт диагностики у него рака, чтобы они могли начать скрининг.

### **Наследственные синдромы**

Около 5-10% пациентов с колоректальным раком имеют наследственные генетические мутации, которые служат причиной развития наследственных раковых синдромов, проявляющихся онкологическими заболеваниями. Как правило, наследственные формы рака возникают в молодом возрасте. Также наследственные синдромы могут проявляться полипами толстой и прямой кишок. Выявление данных синдромов имеет колоссальное значение в разработке профилактических мероприятий, таких как начало скрининга в более молодом возрасте.

Наиболее распространенными наследственными синдромами, при которых может возникнуть колоректальный рак, являются семейный аденоматозный полипоз и наследственный не полипозный колоректальный рак.

**Семейный аденоматозный полипоз** возникает в результате мутации в гене APC, которые передаются от родителей. В структуре случаев колоректального рака, рак, причиной которого является данный синдром, составляет 1%. При наиболее распространенном варианте синдрома в толстом кишечнике возникает от нескольких сотен до нескольких тысяч полипов, причем заболевание проявляется в молодом возрасте. В дальнейшем один и или несколько полипов станут источником раковой опухоли. Этот процесс, как правило, завершается к 20 годам. К 40 годам практически у всех пациентов, страдающих данным синдромом, происходит раковое перерождение полипов. Также развитие полипов возможно в других отделах желудочно-кишечного тракта (желудок, тонкая кишка). При вялотекущем варианте заболевания также возникают колоректальные полипы, однако их количество варьирует в пределах сотни, и их раковое перерождение происходит в более позднем возрасте.

**Синдром Гарднера** представляет собой разновидность семейного полипоза, при котором аденоматозные полипы толстой кишки сочетаются с остеомами (доброкачественные опухоли костей) черепа, кожи и мягких тканей.

**Наследственный не полипозный колоректальный рак**, также известный как синдром Линча, приходится на 2-4% случаев рака толстой кишки. Возникает в результате генетических мутаций в генах MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. Данные гены ответственны за процесс репарации ДНК, то есть восстановления повреждений молекулы ДНК. При данном синдроме рак толстого кишечника возникает в молодом возрасте, но позже, нежели при семейном аденоматозном полипозе. У людей с данным синдромом риск развития опухоли составляет около 80%. Причем женщины с данным синдромом также подвержены риску развития рака эндометрия (слизистой оболочки матки). Среди раковых опухолей, ассоциированных с синдромом Линча, также выделяют рак почек, поджелудочной железы, головного мозга, мочеточников и желчных протоков.

Характерной особенностью синдрома Линча является наличие нестабильности микросателлитов ДНК опухолевых клеток. Эта молекулярная особенность определяется в 90% случаев методом иммуногистохимического анализа [3].

**Синдром Туркота** – это редкое наследственное заболевание, при котором колоректальные полипы или рак сочетаются с опухолями головного мозга (глиобластомы и медуллобластомы).

**Синдром Петц-Егерса**, причиной которого является мутация в гене STK1, характеризуется наличием пигментных пятен вокруг рта, на коже кистей и стоп. Особенностью является наличие в желудочно-кишечном тракте особой разновидности полипов – гамартом. Они имеют высокую склонность к малигнизации (раковому перерождению). Колоректальный рак у данных пациентов развивается в более молодом возрасте.

**MUTYH – ассоциированный полипоз**, развивается в результате генетической мутации в MUTYH гене. У людей с данным синдромом развиваются полипы толстой кишки в количестве от нескольких сотен до нескольких тысяч. Эти полипы, если их не удалить, переродятся в раковую опухоль. Также, помимо колоректального рака, у данных людей повышенный риск развития рака тонкой кишки, кожи, яичников и мочевого пузыря.

#### **Расовая и этническая принадлежность**

В США, самым высоким риском развития рака толстой кишки обладают афроамериканцы. Причина этого до настоящего времени не ясна.

Еврей восточно-европейского происхождения (Ашкенази) имеют самый высокий среди мировых этнических групп риск развития колоректального рака. Причина этого – несколько генетических мутаций, самым распространенным из которых является 1307k мутация APC гена, имеющаяся у 6% американских евреев.

#### **Сахарный диабет 2 типа**

Люди, страдающие сахарным диабетом 2 типа, как правило, инсулиннезависимым имеют повышенный риск развития колоректального рака, так как эти два заболевания имеют общие факторы риска (ожирение). Кроме того, сахарный диабет оказывает негативное влияние на течение рака толстой кишки.

#### **Факторы, с недостаточно изученным влиянием на развитие колоректального рака**

**Работа в ночную смену.** Результаты одного исследования показали, что работа в ночную смену не менее 3 раз в месяц в течение 15 лет может повысить риск развития колоректального рака у женщин. Предполагается, что это связано с уровнем мелатонина.

**Лечение некоторых форм рака.** Некоторые исследования показывают, что мужчины, выжившие от рака яичек, имеют высокий шанс заболеть колоректальным раком. Это связано с теми методами лечения, которые применялись для лечения опухоли.

Применение лучевой терапии при лечении рака предстательной железы создает высокую вероятность развития опухоли прямой кишки. Это связано с анатомической близостью последней и предстательной железы, что приводит к облучению прямой кишки во время сеанса лучевой терапии. Следует отметить, что большинство этих исследований проводилось в 80е – 90е годы 20 века, когда применялись менее совершенные аппараты для лучевой терапии. Влияние современных методов лучевой терапии предстательной железы на возникновения опухоли прямой кишки не известно.

## **Знаете ли вы, что вызывает колоректальный рак?**

В настоящее время точная причина большинства случаев колоректального рака остается неизвестной, однако для её поиска проводится большое количество научных исследований. Открываются новые научные факты, позволяющие понять, как определенные изменения в молекуле ДНК способствуют раковому перерождению здоровых клеток.

В каждой клетке нашего тела содержатся молекулы ДНК, состоящие из генов. Каждый ген содержит информацию об определенной структуре или функции организма. Существуют гены, которые называются онкогенами, способствующие ускорению делению клеток, тем самым продлевая ей жизнь. Другие гены наоборот, замедляют деление клеток и вызывают их преждевременную гибель. Данный механизм называется запрограммированной клеточной смертью, или апоптозом. Эти гены получили название онкосупрессоров.

Некоторые изменения в молекуле ДНК передаются по наследству от родителей к детям, и могут быть обнаружены во всех клетках человеческого организма. Данные изменения называются врожденными мутациями. Другие мутации не способные передаваться по наследству, и возникают в процессе жизни человека. Такие мутации, называемые приобретенными, встречаются наиболее часто. В возникновении раковых опухолей, в том числе колоректального рака, важное значение имеют как врожденные, так и приобретенные мутации.

**Врожденные мутации** являются причиной колоректального рака лишь в небольшом проценте случаев. Многие из них оказывают влияние на рост клеток, однако механизм этого процесса остается неизвестным.

Наследственные мутации APC гена вызывают развитие наследственного аденоматозного полипоза и синдрома Гарднера. APC ген является онкосупрессором. При изменении структуры этого гена он теряет свою способность к замедлению клеточного роста. В результате у людей, у которых выявлена данная мутация, образуются сотни и тысячи полипов в толстом кишечнике. Клетки данных полипов также содержат мутированный APC ген, поэтому являются источником раковой опухоли.

Синдром Линча возникает в результате мутаций генов, ответственных за ошибки репарации. В норме они исправляют их. Перед каждым делением клетки необходимо создать новую копию молекулы ДНК. Иногда при копировании генетического кода возникают ошибки, которые могут привести к серьезным последствиям, если их не исправить. Но в клетке существуют специальные ферменты – белки, которые играют роль

корректора. Если произошла мутация в гене, который отвечает за работу этих ферментов, то ошибка при копировании генетического кода не будет исправлена. Это приведет к тому, что образуются дефектные гены, которые будут оказывать влияние на клеточный рост, ускоряя его. Этот процесс лежит в основе развития колоректального рака.

**Приобретенные генетические мутации.** На их долю приходится значительное число случаев опухолей толстого кишечника. Однако единого пути формирования опухоли не существует. В большинстве случаев под действием различных факторов происходят мутации в гене APC, что приводит к неконтролируемому клеточному росту. В дальнейшем возможны мутации других генов, таких как KRAS, TP53 и SMAD4. Все это способствует быстрому росту опухоли и ее распространению на соседние ткани [4].

## **Диагностика, стадирование, верификация и раннее выявление колоректального рака**

### **Можно ли предотвратить колоректальный рак?**

#### **Важность скрининга на колоректальный рак**

Колоректальный рак занимает третье место по заболеваемости и смертности среди все злокачественных опухолей. Несмотря на то, что в последнее время в США отмечается снижение уровня заболеваемости колоректальным раком, риск его развития составляет 5%. Снижение заболеваемости, прежде всего, связано с широким внедрением скрининговых методов исследования, которые позволяют обнаружить и удалить полипы толстой кишки до их раковой трансформации (она может продолжаться от 10 до 15 лет).

Скрининг также позволяет выявить рак на ранней стадии, когда он легко поддается лечению и имеет благоприятный прогноз. Так пятилетняя выживаемость при колоректальном раке, диагностированном на ранней стадии, составляет 90%, в то время как поздняя диагностика уменьшает этот показатель до 40 %.

Скрининг позволяет не только увеличить продолжительность жизни, но и позволяет сэкономить средства системы здравоохранения. Ведь намного дешевле удалить небольшой полип, чем лечить рак на поздней стадии.

К сожалению, очень малое количество людей регулярно обследуются на колоректальный рак [5].

#### **Скрининговое обследование**

Скрининг – это поиск признаков рака у людей, которые не предъявляют никаких жалоб. Целью скрининга является раннее выявление опухоли, когда она лучше всего поддается лечению. Методы, которые используют для скрининга колоректального рака, подразделяются на две группы:

**Методы, позволяющие выявить полипы и рак толстого кишечника:** они позволяют осмотреть выстилку кишечника и обнаружить патологические образования.

При этом используются либо специальные приборы (эндоскопы), которые вводятся в прямую кишку, либо аппараты на основе рентгеновского излучения. Эндоскопические методы позволяют не только обнаружить полипы, но и удалить их, поэтому данному методу отдается предпочтение.

**Методы, направленные на обнаружение рака** основаны на поиске в кале специфичных признаков колоректального рака (кровь, атипичная ДНК). Они являются не инвазивными и простыми в применении, поэтому широко распространены, хотя и не могут обнаружить полипы.

Мужчинам и женщинам старше 50 лет рекомендуется проходить скрининговое исследование с использованием, следующим методов: анализ кала на скрытую кровь, гибкая сигмоскопия, колоноскопия и ирригография с двойным контрастированием бария. При этом кал на скрытую кровь нужно сдавать ежегодно, сигмоскопию проходить 1 раз в 5 лет, а колоноскопию – в 10 лет. Ирригография применяется как дополнительный метод и выполняется раз в 10-15 лет [6].

### **Методы, позволяющие выявить полипы и рак толстого кишечника**

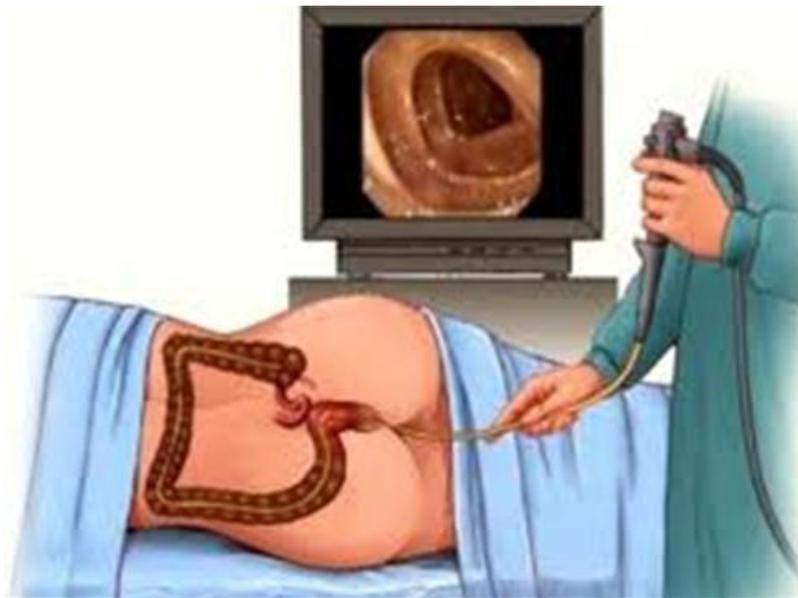
#### **Гибкая сигмоскопия**

Данный метод позволяет осмотреть слизистую оболочку прямой и толстой кишки. Для этого используется сигмоскоп, который представляет собой гибкую трубку, на конце которой расположена маленькая видеокамера и источник света. Сигмоскоп вводится через анальное отверстие в прямую кишку и постепенно продвигается в сигмовидную. Изображение с видеокамеры сигмоскопа передается на экран монитора, что позволяет осмотреть слизистую кишечника, обнаружить патологические образования и при необходимости, при помощи специальных инструментов их удалить. Так как сигмоскоп имеют длину 60 сантиметров, то с его помощью можно обследовать только прямую кишку и нижнюю часть толстого кишечника (сигмовидная и нисходящая ободочная кишка).

Перед исследованием необходимо очистить кишечник, чтобы была возможность рассмотреть все складки слизистой оболочки. Для этого применяют слабительные препараты и очистительные клизмы. Также не рекомендуется употреблять цветные напитки, особенно красного цвета, так как они могут ошибочно быть приняты за кровь во время исследования.

Во время исследования вы должны лечь на бок и прижать колени к груди (поза эмбриона). Затем врач введет предварительно смазанный сигмоскоп через анальное отверстие в прямую кишку. В этот момент вы можете почувствовать ощущения холода, а также возможно дискомфорт в нижней части живота. Это происходит из-за растяжения стенок кишечника. Чтобы лучше рассмотреть выстилку кишечника, через сигмоскоп подается воздух, который способствует расправлению складок. Введение воздуха приводит к вздутию живота, и чтобы облегчить состояние рекомендуется глубоко дышать через рот. Процедура сигмоскопии обычно продолжается от 10 до 20 минут.

#### **Колоноскопия**



Колоноскопия представляет собой разновидность эндоскопического исследования, позволяющего осмотреть слизистую оболочку толстой кишки. Как и при сигмоскопии, колоноскопия выполняется гибкой трубкой, снабженной источником света и видеокамерой, однако длина этого устройства больше, что позволяет осмотреть толстую кишку на всем протяжении.

Перед исследованием необходимо полностью очистить кишечник от содержимого. От качества очищения кишечника зависит результативность процедуры. В настоящее время рекомендуется подготавливать кишечник к исследованию при помощи препарата «Фортранс». Перед началом процедуры вам необходимо снять всю одежду ниже пояса, включая нижнее белье. Также по желанию, вам могут быть назначены успокаивающие препараты, которые вводятся внутривенно.

Во время исследования вы ложитесь на кушетку на один бок, прижимаете колени к груди. После этого вас накрывают пеленкой. Затем врач вводит через анальное отверстие предварительно смазанный колоноскоп, и продвигает его в толстый кишечник, тщательно осматривая каждый отдел. Введение колоноскопа сопровождается подачей воздуха для расправления стенок кишки. Если при колоноскопии был обнаружен полип, то его можно удалить при помощи специально введенных через колоноскоп инструментов. При колоноскопии возможно появление дискомфорта, аналогичного при гибкой сигмоскопии. Продолжительность исследования составляет 40 минут [7].

### **Ирригография с двойным контрастированием**

Ирригография представляет собой разновидность рентгенологического исследования, при котором контраст вводится в толстую кишку через анальное отверстие при помощи клизмы.

Подготовка к исследованию заключается в соблюдении молочно-растительной диеты в течение двух дней перед исследованием, и проведение очистительных клизм. Данное исследование, как правило, не требует назначения успокаивающих препаратов.

Во время исследования вас попросят лечь на бок, прижать колени к груди. Затем врач введет вам через анальное отверстие в прямую кишку тонкую трубку, через которую вводится взвесь бария сульфата в количестве 1,6 литра. После того, как барий заполнит кишечник, через эту же трубку нагнетается воздух. Это так называемый метод двойного контрастирования. После этого выполняется серия рентгеновских снимков, на которых оценивают характер заполнения барием кишечника, а также выявляют дефекты наполнения (что говорит о полипе или опухоли). После того, как барий выйдет из кишечника, его следу останутся на складках слизистой оболочки. В это время выполняют вторую серию рентгеновских снимков, чтобы оценить контур внутренней выстилки кишки.

Возможными осложнениями процедуры является ощущения спазма, задержка и изменения цвета стула (становиться серым от бария). Также возможен риск разрыва кишечника от подачи воздуха, однако риск этого крайне мал [8].

### **Виртуальная колоноскопия (компьютерная томография)**

Представляет собой специализированное исследование с применением компьютерного томографа. В процессе этого исследования формируется множество изображений – срезов, толщина которых варьируется от 1 до 5 мм. Полученные изображения при помощи компьютера собираются в единую картину. Также, возможно создание не только 2D изображений, но и трехмерных моделей исследуемого органа. Именно на трехмерной технологии основана виртуальная колоноскопия.

При обнаружении полипов необходимо дополнительно провести колоноскопию.

Перед обследованием также необходимо очистить кишечник от каловых масс при помощи слабительных и очистительных клизм. Во время исследования вы ложитесь на стол, который является частью компьютерного томографа. Этот стол постепенно продвигается внутрь томографа, который создает послойное изображение. Данная процедура продолжается около 10 минут, а время, затрачиваемое на создание одного среза, составляет 10-15 секунд.

### **Методы, направленные на обнаружение рака**

Данные методы направлены на обнаружение признаков раковой опухоли в кале. Большинство пациентов считают, что данные методы являются более простыми и могут быть выполнены в домашних условиях, так как являются не инвазивными, однако с их помощью нельзя обнаружить полипы. Кроме того, при положительном результате данного скрининга, все равно приходится выполнять такое инвазивное исследование как колоноскопия.

**Гваяковая проба** является одним из способов обнаружения крови в кале, которую не видно не вооруженным взглядом.

Кровеносные сосуды на поверхности полипов или опухоли толстой кишки довольно хрупкие, и легко повреждаются при прохождении каловых масс. В результате, из сосудов изливается небольшое количество крови, которое не может быть обнаружено в кале не вооруженным взглядом. Гваяковая проба позволяет обнаружить эту кровь при

помощи химической реакции. Для этого к образцу кала добавляется гваяковый реактив, который в случае наличия крови окрашивается в синий цвет. Данная проба не может выявить источник кровотечения, поэтому при положительной пробе необходимо выполнить колоноскопию.

Однако причиной наличия крови в кале не обязательно должен быть рак, или полип. Это также имеет место при воспалительных заболеваниях кишечника, геморрое, дивертикулезе (выпячивания стенки кишки), язве и некоторых других состояниях.

Данный метод является простым и не инвазивным, поэтому широко используется для скрининга колоректального рака.

Перед исследованием необходимо отказаться от приема витамина С, нестероидных противовоспалительных препаратов, а также употребления в пищу красного мяса в течение 3 дней.

**Иммунохимический анализ кала** также позволяет обнаружить скрытую кровь в кале. Принцип данного исследования заключается в специфической реакции антиген-антитело. В качестве антитела выступают компоненты эритроцитов. Однако в отличие от гваяковой пробы, он является более чувствительным, так как реагирует на только кровь из нижних отделов желудочно-кишечного тракта. Кроме того, на результаты теста не оказывает влияние прием лекарственных препаратов, витаминов и пищи.

Это исследование также не позволяет обнаружить причину кровотечения, поэтому в случае положительного результата необходимо провести колоноскопию, чтобы установить источники причину кровотечения.

Как для гваяковой пробы, так и для иммунохимического теста разработаны специальные тест-комплекты, позволяющие выполнять данные исследования в домашних условиях.

**Анализ кала на ДНК опухоли.** Данное исследование позволяет обнаружить ДНК раковых клеток в кале, которое отличается от нормальной молекулы ДНК. Данный тест является очень точным по сравнению с анализом на скрытую кровь.

## **Симптомы и признаки колоректального рака**

Колоректальный рак может проявиться одним или несколькими из следующих симптомов. Наличие хотя бы одного из них является поводом для визита к врачу

- Изменения в работе кишечника, такие как диарея, запор и наличие лентовидного стула, которые продолжаются в течение несколько дней;
- Чувство неопорожденного кишечника после акта дефекации;
- Кровотечение из прямой кишки;
- Наличие крови в кале, или темный цвет кала;
- Схваткообразные боли в животе;
- Слабость, утомляемость;
- Потеря веса.

При колоректальном раке возможно кровотечение из заднего прохода. При этом можно обнаружить непосредственно кровь в кале, либо заметить, что цвет кала стал темнее, чем обычно. Кровотечение может продолжаться длительное время, что приведет к анемии (низкое содержание эритроцитов и гемоглобина в крови). Иногда анемия может служить первым признаком колоректального рака [9].

## Как диагностируется колоректальный рак?

Диагностика колоректального рака при наличии типичных синдромов не представляется трудностей. Однако симптомы появляются на поздних стадиях заболевания, когда оно значительно труднее поддается лечению. Таким образом, ранняя диагностика колоректального рака является важной медицинской задачей.

**Анамнез и осмотр.** При наличии симптомов, необходимо выяснить время их начала, а также характер их изменения во времени. Важной является информация об имеющихся факторах риска и случаях заболевания колоректального рака в семье, особенно у родственников первой линии.

При общем осмотре особое внимание уделяется животу. Врач осматривает его на предмет увеличения органов и наличие образований. Также обязателен осмотр остальных частей тела. Одним из исследований является пальцевое ректальное обследование, при котором врач вводит в прямую кишку палец, предварительно надев перчатки и смазав его, в прямую кишку, с целью обнаружить опухоль. При этом важным признаком является наличие крови на перчатке, после извлечения пальца. Если кровь не была обнаружена, то следует провести анализ кала на скрытую кровь.

### Анализ крови

Ряд изменений в анализах крови, могут быть признаками колоректального рака. Также эти анализы необходимы для контроля течения заболевания и эффективности лечения.

**Общий анализ крови** позволяет выявить такой симптом колоректального рака как анемия (снижение количество эритроцитов и гемоглобина в крови). Возникает в результате длительного кровотечения из раковой опухоли.

**Ферменты печени.** Повышение уровня печеночных ферментов, таких как АЛТ и АСТ, наблюдается в поздних стадиях заболевания при распространении опухоли на печень.

**Опухолевые маркеры.** Раковые клетки, в процессе своей жизни, вырабатывают специфические вещества, которые можно определить в системном кровотоке. Наиболее распространенными маркерами для колоректального рака, являются раковый эмбриональный антиген (РЭА) и СА19-9. Анализ крови на данные маркеры проводят людям с уже диагностированным колоректальным раком для оценки эффективности назначенного лечения, а также с целью обнаружения рецидива опухолевого процесса.

Анализ на опухолевые маркеры не проводят для скрининга и диагностики колоректального рака, поскольку по их результатам нельзя точно подтвердить наличие

опухоли. Так, у совершенно здоровых людей может быть повышен уровень этих маркеров, а у людей, с достоверно известным диагнозом колоректального рака, он может быть в норме.

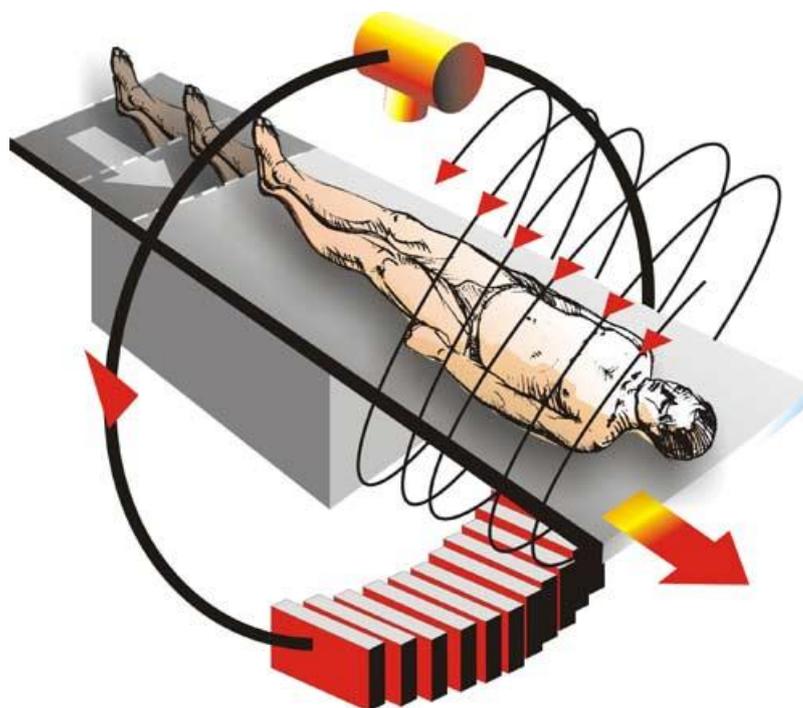
Повышение уровня опухолевых маркеров может быть вызвано также воспалительными заболеваниями кишечника, доброкачественными опухолями, заболеваниями печени и хроническими легочными заболеваниями. Курение табака способствует повышению уровня ракового эмбрионального антигена [10].

### Методы визуализации

Методы визуализации основаны на использовании ультразвуковых волн, рентгеновских лучей, магнитных полей и радиоизотопы для получения изображения тканей и органов. Данные методы применяются для оценки степени распространения опухоли и эффективности ее лечения.

**Компьютерная томография** представляет собой разновидность рентгенологического исследования, при котором, при котором формируется послойное изображение исследуемого органа высокой четкости.

При обычном рентгенологическом исследовании получается только одно изображение интересующей нас части тела. При компьютерной томографии датчик, который вращается вокруг пациента, в то время как последний лежит на столе, формирует несколько снимков (срезов), которые при помощи компьютера объединяются в единое изображение. В отличие от обычного рентгенологического исследования, компьютерная томография позволяет выполнять более четкие снимки мягких тканей и паренхиматозных органов (печень), что особенно ценно для определения распространения опухоли.



Перед началом исследования необходимо ввести контрастирование органа. Это осуществляется либо путем перорального приема контраста, либо его внутривенное

введение. Введение контраста может вызвать такие побочные реакции как появление сыпи и повышение температуры в месте введения. Возможны и более серьезные последствия, такие как аллергические реакции, затруднение дыхания и понижение артериального давления.

Проведение компьютерной томографии более затратное по времени, нежели классическое рентген-исследование. При этом необходимо неподвижно лежать на столе, являющегося частью томографа, пока он будет продвигаться внутрь томографа.

**Компьютерная томография с портографией** применяется для оценки степени вовлеченности печени в раковый процесс (метастаз). При этом производят контрастирование вен, впадающих в воротную вену печени – сосуд, по которому кровь идет от кишечника в печень для последующего обеззараживания.

**Пункционная биопсия под контролем компьютерной томографии.** В том случае, если опухоль располагается в глубине тела, то проведение пункционной биопсии представляет сложную задачу. Компьютерная томография позволяет точно ввести иглу в заданную область. Все это время, пока врач выполняет биопсию, пациент должен неподвижно лежать на столе томографа. Данный метод применяется только для биопсии метастазов колоректального рака в печень.

**Ультразвуковое исследование (УЗИ).** Для получения изображения внутренних органов и патологических образований этот метод использует ультразвуковые волны и их отражения (эхо). Небольшой микрофон (датчик) излучает ультразвуковые волны в направлении исследуемого органа, и принимает от него это. При помощи компьютера серия этих отражения преобразуются в черно-белое изображение органа, которое выводится на экран монитора.

Данный метод является абсолютно безопасным, так как организм не подвергается облучению. Во время исследования пациент лежит на кушетке, а врач перемещает датчик, смазанный гелем, по поверхности тела над исследуемым органом. На УЗИ брюшной полости можно обнаружить опухоли печени, желчного пузыря, поджелудочной железы и других органов брюшной полости.

Для оценки распространения колоректального рака существуют две специальные ультразвуковые методики.

**Эндоректальное ультразвуковое исследование:** при этом исследовании датчик вводится в прямую кишку через анальное отверстие. Используется для изучения распространенности рака прямой кишки на соседние анатомические образования, а также региональные лимфатические узлы.

**Интраоперационное ультразвуковое исследование:** после того, как хирург вскрыл брюшную полость, датчик прибора устанавливается на поверхность печени, что позволяет найти метастазы колоректального рака.

**Магнитно-резонансная томография** наряду с компьютерной томографией магнитно-резонансная томография позволяет получить детальное изображение мягких тканей и паренхиматозных органов. Однако магнитно-резонансная томография

использует магнитные поля и радиоволны для получения снимков. Энергия радиоволн поглощается клетками организма, а затем излучает ее, формируя модель органа. Затем компьютер преобразует эту модель в изображение исследуемого органа.

Для повышения четкости изображения применяется контрастное вещество – гадолиний, которое вводится внутрь вены.

Магнитно-резонансное сканирование менее удобно для пациента, чем компьютерная томография, так как, во-первых, оно длится около часа, а, во-вторых, необходимо находиться внутри узкой трубки, что особенно неприятно для пациентов, страдающих клаустрофобией (боязнь замкнутых пространств). Сейчас создаются новые открытые томографы, которые частично решают эту проблему, но получаемое изображение обладает меньшей четкостью.

С помощью магнитно-резонансной томографии оценивают распространение колоректального рака на соседние анатомические образования. Это помогает планировать лечение, в том числе хирургическое, и определять прогноз.

Для повышения точности исследования применяется трансректальное магнитно-резонансное сканирование. Ректальный датчик вводится в прямую кишку на все время исследования, которое продолжается 30-40 минут.

Метод также помогает обнаружить метастазы в головной и спинной мозг, кости и печень.

**Рентгенография грудной клетки** применяется для обнаружения метастазов колоректального рака в легких.

**Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ).** Перед началом исследования пациенту внутривенно вводят флюордезоксиглюкозу, называемую также радиоактивным сахаром. Раковые клетки обладают высокой скоростью роста и деления, поэтому обмен веществ у них значительно повышен. Вследствие этого, они будут поглощать значительно больше радиоактивного сахара, чем здоровые клетки. Радиоактивный сахар испускает излучение, которое фиксируется специальным приемником позитронно-эмиссионного томографа. Та часть тела, которое больше всего испускает излучения и является раковой опухолью. Данное исследование продолжается 30 минут, а результатом является не детализированное изображение исследуемой части тела, представляющее собой карту зон различной степени радиоактивности. Несмотря на это, информация является крайне ценной, так как отражает не только структуру, но и функцию исследуемого органа.

Позитронно-эмиссионная томография позволяет установить раковую природу образований, выявленных при компьютерной или магнитно-резонансной томографии. С помощью этого метода можно оценить местное распространение опухоли и выявить отдаленные метастазы.

Также существуют специальные устройства, которые могут одновременно выполнять магнитно-резонансную и позитронно-эмиссионную томографию. С их помощью врач может детально изучить области человеческого тела, обладающие наибольшей радиоактивностью по результатам ПЭТ.

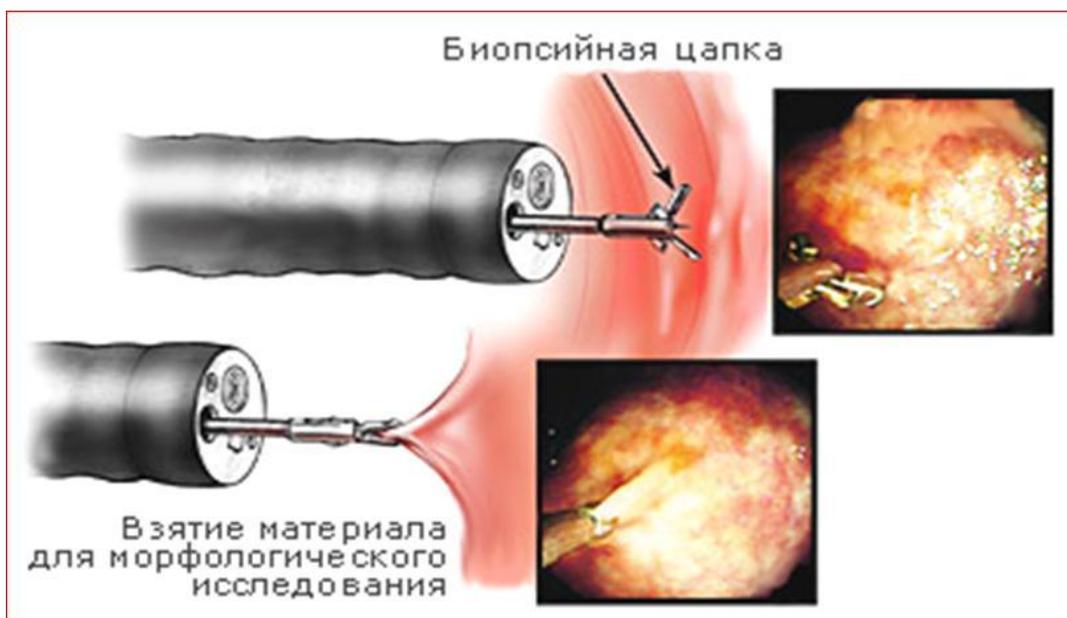
**Ангиография** представляет собой рентгенологическое исследование сосудов (в основном артерий). Перед исследованием в артерию вводят рентгенконтрастное вещество, которое позволяет увидеть на снимке контуры исследуемых сосудов. В случае метастазирования колоректального рака в печень, с помощью ангиографии можно выявить сосуды, питающие опухоль. Также во время ангиографии можно выполнить эмболизацию этих сосудов. Информация о кровоснабжении опухоли имеет важное значение для планирования лечебной тактики.

В настоящее время, техника ангиографии заключается в введении в бедренную артерию проводника, который под контролем рентгена продвигается к нужному сосуду. Затем по проводнику вводится катетер (трубка), через который уже вводят контрастное вещество.

Ангиография также может быть выполнена с помощью компьютерного или магнитно-резонансного томографа. Преимущество данного метода – отсутствие необходимости во введении контрастного вещества.

### **Верификация диагноза колоректального рака**

При обнаружении признаков колоректального рака одним или несколькими методами исследования, следующим шагом является проведение колоноскопии с биопсией. Биопсия – это процедура, при которой врач иссекает кусочек ткани, измененный патологическим процессом, для дальнейшего исследования его структуры и клеточного состава под микроскопом. Биопсия может проводиться при колоноскопии, при помощи специальных инструментов, введенных через колоноскоп в просвет кишки, а также во время хирургической операции (для исследования используют часть удаленного кишечника).



Затем биоптат (кусочки ткани, полученные при колоноскопии или хирургической операции) подвергаются специальным исследованиям, которые проводятся врачом – патологоанатомом. Он рассматривает образцы ткани через микроскоп, определяя структуру, клеточный состав и наличие признаков патологического процесса. При

помощи биопсии с последующим исследованием биоптатов, можно на 100% подтвердить или опровергнуть диагноз рака. Другие метода исследования позволяют лишь с большой долей вероятности заподозрить наличие опухоли.

**Исследование биоптата на микросателлитную нестабильность** является простым и доступным методом. Наличие микросателлитной нестабильности молекулы ДНК, обнаруженной в раковой опухоли, может быть диагностическим признаком наследственного не полипозного колоректального рака.

В тоже время, микросателлитная нестабильность может быть обнаружена у пациентов, не страдающих данным наследственным синдромом. Причем это является благоприятным фактором, так как данные опухоли обладают большей чувствительностью к химиотерапии и обладают более благоприятным прогнозом [11].

Данное исследование применяется в основном для диагностики синдрома Линча, а также позволяет планировать тактику лечения пациента химиотерапевтическими препаратами. Тест позволяет также планировать план диагностических мероприятий у пациентов с наследственным не полипозным колоректальным раком. Например, женщинам с данным синдромом рекомендуется начать скрининговые исследования для раннего выявления рака слизистой оболочки матки.

Среди врачей существуют разные точки зрения относительно данного исследования. Одни врачи рекомендуют его всем, другие по определенным узким показаниям, а третьи – в зависимости от возраста и стадии болезни.

Существуют две основных методики проведения исследования. Первый – это выделение ДНК и выявление в ее структуре микросателлитной нестабильности. Второй – это иммуногистохимическое определение белков, которые относятся к участкам микросателлитной нестабильности.

**Молекулярно-генетическое исследование биоптата** проводится с целью поиска изменений в генах (мутации), которые ответственны за прогноз и чувствительность раковой опухоли к химиопрепаратам. В основе этих тестов лежит ДНК-анализ.

Например, мутации гена KRAS имеет неблагоприятное влияние на прогноз опухолевого процесса. Этот ген является онкосупрессором, поэтому при потере его «тормозной» функции на рост клеток, опухоль будет стремительно расти. Данная мутация встречается у 40% пациентов с колоректальным раком.

## **Стадирование колоректального рака**

Стадирование – это соотнесение характеристик опухолевого процесса, который имеет место у пациента, с существующей общепринятой классификацией. Стадирование является очень важным для оценки прогноза заболевания и выбора тактики лечения.

Для рака любой локализации существует два вида классификаций, которые соотносятся друг с другом. Первая – это общепринятая классификация TNM (Tumor – первичная опухоль, Nodus – регионарные лимфатические узлы, Metastasis – отдаленные метастазы). Вторая – это классификация по стадиям.

Для постановки стадии ракового процесса используются различные методы диагностики. В основном это компьютерная и магнитно-резонансная томография. Используя все эти методы, врач устанавливает клиническую стадию.

При проведении лабораторных исследований образцов ткани, полученных при колоноскопии или при хирургической операции, врач патологоанатом уже устанавливает патологоанатомическую стадию.

Клиническая и патологоанатомическая стадия заболевания могут совпадать, но обычно патологоанатомическая стадия более точно отражает характер распространения раковой опухоли у пациента [12].

## Классификация TNM

Стадирование колоректального рака по системе TNM опирается на три категории.

**Tumor** (первичная опухоль): описывается распространение первичной опухоли на слои стенки толстой и прямой кишки. Выделяют следующие слои:

- Эпителий слизистой оболочки;
- Собственная пластинка слизистой оболочки;
- Мышечная пластинка слизистой оболочки;
- Подслизистая основа;
- Мышечная оболочка;
- Серозная оболочка.

В зависимости от того, какие слои поражены опухолью, выделяют следующие стадии.

Tx – первичную опухоль невозможно выявить.

T0 – отсутствия признаков первичной опухоли.

Tis – неинвазивный рак (без прорастания собственной пластинка мышечной оболочки).

T1 – опухоль прорастает в слизистую оболочку.

T2 – опухоль прорастает в мышечную оболочку.

T3 – опухоль прорастает в серозную оболочку.

T4 – опухоль поражает всю толщу стенки кишки и распространяется за её пределы (на соседние органы).

**Nodus** (регионарные лимфатические узлы): описывается распространение ракового процесса на близлежащие лимфатические узлы. Для точной постановки стадии рекомендуется исследовать не менее 12 лимфатических узлов во время операции.

Для колоректального рака регионарными являются лимфатические узлы, расположенные вдоль сосудов, питающих толстую кишку, а также лимфатические узлы брыжейки.

В зависимости от количества пораженных лимфатических узлов выделяют следующие стадии.

Nx – состояние регионарных лимфатических узлов оценить невозможно.

N0 – регионарные лимфатические узлы не поражены.

N1 – поражение от 1 до 3 лимфатических узлов.

N2 – поражаются 4 и более лимфатических узла.

**Metastasis** (отдаленные метастазы): описывается наличие метастазов в другие органы и ткани, а также их характеристика. Метастазирование происходит через кровеносное русло и лимфатическую систему [13].

В зависимости от того, есть метастазы или нет, выделяют следующие стадии.

Mx – отдаленные метастазы не могут быть обнаружены.

M0 – отдаленных метастазов нет.

M1 – отдаленные метастазы присутствуют.

### **Классификация по стадиям**

Для упрощения стадирования колоректального рака применяют классификацию по стадиям. В таблице приведено соотношение между стадией колоректального рака и классификацией TNM [14].

<b>TNM</b>	<b>Стадия</b>	<b>Распространенность</b>
TisN0M0	0	Неинвазивный рак
T1N0M0	I	Слизистая и подслизистая оболочка
T2N0M0	I	Мышечная оболочка
T3N0M0	II	Ткани вокруг кишки
T4N0M0	II	Распространение в соседние органы
T1-2N1M0	IIIa	Менее 3 пораженных лимфатических узлов
T3-4N1M0	IIIб	Более 3 пораженных лимфатических узлов
T1-4N2M0	IIIс	Более 4 пораженных лимфатических узлов
Любые T и N,M1	IV	Отдаленные метастазы

### **Гистологическая классификация**

По результатам исследования биопсийного материала, патологоанатом устанавливает стадию ракового процесса в зависимости от степени дифференцировки. Дифференцирование – это отличие одних клеток от других. Чем выше дифференцированность клетки, тем меньшей способностью к делению она обладают. Таким образом, чем дифференцированнее раковая опухоль, тем лучше для больного.

Выделяют следующие гистологические стадии:

Gx – степень зрелости опухоли определить невозможно

- G1 – высокодифференцированная опухоль
- G2 – умереннодифференцированная опухоль
- G3 – низкодифференцированная опухоль
- G4 – недифференцированная опухоль

**Список использованных источников:**

1. What are the risk factors for colorectal cancer? [электронный ресурс: <http://www.cancer.org/cancer/colonandrectumcancer/detailedguide/colorectal-cancer-risk-factors> (дата обращения 17.04.2015)].
2. Чиссов В.И. Клинические рекомендации. Онкология. С.333-334.
3. Чиссов В.И. Клинические рекомендации. Онкология. С.124.
4. Do we know what causes colorectal cancer? [электронный ресурс: <http://www.cancer.org/cancer/colonandrectumcancer/detailedguide/colorectal-cancer-what-causes> (дата обращения 17.04.2015)].
5. Importance of colorectal cancer screening [электронный ресурс: <http://www.cancer.org/cancer/colonandrectumcancer/moreinformation/colonandrectumcancerearlydetection/colorectal-cancer-early-detection-importance-of-crc-screening> (дата обращения 17.04.2015)].
6. Colorectal cancer screening test [электронный ресурс: <http://www.cancer.org/cancer/colonandrectumcancer/moreinformation/colonandrectumcancerearlydetection/colorectal-cancer-early-detection-screening-tests-used> (дата обращения 18.04.2015)].
7. Колоскопия [электронный ресурс <http://www.colorectalcaner.ru/fcs/index.html> (дата обращения 18.04.2015)].
8. Ирригография [электронный ресурс <http://www.colorectalcaner.ru/irrigoscopy/index.html> (дата обращения 18.04.2014)].
9. Signs and symptoms of colorectal cancer [электронный ресурс <http://www.cancer.org/cancer/colonandrectumcancer/moreinformation/colonandrectumcancerearlydetection/colorectal-cancer-early-detection-symptoms-of-crc> (дата обращения 17.04.2015)].
10. How is colorectal cancer diagnosed? [электронный ресурс <http://www.cancer.org/cancer/colonandrectumcancer/detailedguide/colorectal-cancer-diagnosed> (дата обращения 18.04.2015)].
11. Е.Н. Имянитов. Клинико-молекулярные аспекты колоректального рака: этиопатогенез, профилактика, индивидуализация исследования [электронный ресурс [http://www.rosoncweb.ru/library/journals/practical\\_oncology/arh022/01.pdf](http://www.rosoncweb.ru/library/journals/practical_oncology/arh022/01.pdf) (дата обращения 19.04.2015)].

12. How is colorectal cancer staged? [электронный ресурс <http://www.cancer.org/cancer/colonandrectumcancer/detailedguide/colorectal-cancer-staged> (дата обращения 19.04.2015)].
13. Чиссов В.И. Клинические рекомендации. Онкология. С.336-337.
14. Минимальные клинические рекомендации европейского общества медицинской онкологии (ESMO)// С.112.