





СКРИНИНГ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Готовила: Казанчиева И А

- 
- Колоректальный рак (КРР) представляет собой всемирную проблему с ежегодной заболеваемостью около одного миллиона случаев и ежегодной смертностью более чем 500 000.
 - В последующие два десятилетия ожидается рост абсолютных показателей в результате старения населения и увеличения популяции, как в развитых, так и в развивающихся странах. КРР является второй по частоте причиной смертности среди онкологических заболеваний у мужчин и женщин.
 - Большинство случаев КРР развивается из спорадических аденом, в некоторых случаях вследствие генетических синдромов полипоза или воспалительных заболеваний кишечника.

- 
- Наиболее частой неопластической находкой в ходе скрининга является аденоматозный полип, после удаления которого пациент нуждается в наблюдении.
 - Распространенность аденоматозных полипов, которую определяли по данным скрининговых колоноскопий, находится в пределах 18-36%.
 - Риск развития КРР варьирует в разных странах и даже в пределах одной страны. Риск также отличается среди отдельных людей в зависимости от диеты, образа жизни и наследственных факторов.



Целями скрининга являются

- обнаружение и удаление аденоматозных полипов;
- диагностика ранних стадий рака.

Скрининг потенциально может уменьшить заболеваемость.

Снижение показателей заболеваемости приводит к снижению смертности.

Кроме того, на общих показателях смертности отразится высокая пропорция ранних раков, результаты лечения которых значительно лучше, чем в III или IV стадии.


- **Возраст** в настоящее время рассматривается как один из **основных факторов риска развития РТК.**
- Уже после 40 лет среди формально здорового населения возрастает частота случаев аденомы и других новообразований толстой кишки.
- Аденома развивается у 5-10% лиц старше 40 лет, причем с возрастом частота развития этой патологии повышается и в 50-59 лет достигает 35%.
- **После 50 лет** риск возникновения колоректального рака удваивается в каждую последующую декаду жизни.
- Практически все **современные программы скрининга РТК** предусматривают **обязательное обследование населения старше 50 лет** даже при отсутствии жалоб на дисфункцию кишечника.



Раннее выявление РТК среди населения имеет 2 направления:

- обнаружение РТК в группах высокого риска,
- обнаружение РТК у формально здоровых людей, без каких-либо симптомов.

К группе высокого риска относят

- людей, имеющих семейный анамнез в отношении РТК (у родственников I степени),
 - больных, страдающих воспалительными болезнями кишечника в течение 10 лет (хронический язвенный колит или болезнь Крона),
 - людей с выраженным ожирением, не занимающихся физическими нагрузками.
- 

Семейный риск развития КРР

(по материалам: Burt RW Gastroenterol. Clin. North. Am. 1996; 25:793–803;

Johns LF, Houlston RS Am. J. Gastroenterol. 2001; 96: 2992–3003).

Семейный анамнез	Относительный риск
Один родственник первой степени с КРР:	2,25
КРР выявлен в возрасте <45 лет	3,87
КРР выявлен в возрасте 45–59 лет	2,25
КРР выявлен в возрасте >59 лет	1,82
Два и более родственника первой степени с КРР	4,25
Только два родственника первой степени с КРР	3,76
Один родственник второй или третьей степени с КРР	1,5
Два родственника второй степени с КРР	2,3
Один родственник первой степени с аденомой толстой кишки, выявленной в возрасте до 60 лет	1,99

Синдромный семейный

риск

- Семейный аденоматозный полипоз (FAP) – аутосомно-доминантный синдром. Треть всех случаев обусловлена *de novo* мутацией.
- Врожденный неполипозный колоректальный рак (HNPCC) или синдром Линча. HNPCC с аутосомно-доминантным типом наследования является наиболее частой формой семейного КРР, обусловленного наследственными синдромами. Группой экспертов принят консенсус с перечнем критериев (Амстердамские критерии II), которые указывают на присутствие HNPCC-фенотипа.
 - - Амстердамские критерии II для врожденного неполипозного колоректального рака:
 - наличие, по крайней мере, трех родственников с КРР или HNPCC ассоциированным раком (рак эндометрия, желудка, желчных протоков, тонкой кишки, мочеочника, почки), один из которых является родственником первой степени для двух других;
 - последовательное вовлечение как минимум двух поколений;
 - один или более родственников имеет диагноз КРР в возрасте менее 50 лет.

К другим, более редким, наследственным синдромам относятся:

- ювенильный полипоз
- синдром Пейтца-Егерса
- синдром Коудена.

Факторы риска при воспалительных заболеваниях кишечника

- Общеизвестным является повышенный риск развития КРР у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.
- Заболеваемость КРР у таких больных возрастает спустя 8-10 лет с момента диагностики заболевания и достигает 15% через 30 лет.

К факторам риска относятся большая

- длительность болезни,
- распространенность поражения кишечника,
- проявление в молодом возрасте, осложнение заболевания в виде склерозирующего холангита или стеноза.
- Неадекватное наблюдение и фармакотерапия также могут быть дополнительным риском.

МЕТОДОЛОГИЯ

- Наиболее известный тест – **FOBТ** (Fecal Occult Blood Test) – *определение малых количеств скрытой крови в содержимом кишечника.*
- Тест дает реакцию благодаря **пероксидазной активности крови**, но склонен вступать в реакцию и с другими пероксидазами, содержащимися в определенных фруктах, овощах и «красном» мясе.
- Он выполняется в домашней обстановке. Берутся по 2 образца кала в течение 3 дней. Требуется в течение 3 дней до теста соблюдать диету без животных белков. Тест следует повторять ежегодно. Однократное исследование одного образца кала не рекомендуется. В США этому тесту подвергаются 17.3% населения.

МЕТОДОЛОГИЯ

- Анализ кала на скрытую кровь (FOBТ) как скрининговый тест для КРР имеет несколько особенностей.
- Чувствительность теста составляет лишь 50–60% при однократном применении, но может вырасти до 90% при использовании каждые 1-2 года на протяжении длительного периода времени (программированная чувствительность).
- Несмотря на то, что чувствительность может быть повышена применением регидратации, вариабельность реакции делает тест несостоятельным как метод скрининга.
- Низкая чувствительность приводит к большому числу ложноотрицательных результатов и, как следствие, ненужной перепроверке.
- В большинстве случаев положительный результат теста на скрытую кровь является ложноотрицательным, пациенты направляются для дальнейшего обследования, как правило, на колоноскопию.
- Другой проблемой скрининга методом FOBТ является то, что эффективность его требует сопоставления результатов тестирования за много лет.
- Разработаны несколько вариантов данного теста (Hemoccult, Hemoccult II)

МЕТОДОЛОГИЯ

- В настоящий момент во многих странах метод FOBТ уже заменили **тестом FIT (или IFOBТ)**, который определяет гемоглобин с использованием чувствительной и специфичной технологии.
- Метод *иммунохимического исследования кала на скрытую кровь – FIT* – более удобен, не требует специальной диеты, для его производства можно иметь меньшее число образцов кала.
- Методы позволяют снизить риск смерти от РТК на 15%, кроме того, FOBТ и FIT уменьшают заболеваемость РТК на 20% благодаря диагностике крупных полипов и последующего их удаления при колоноскопии.
- При положительных тестах на скрытую кровь пациенты должны обследоваться дополнительными методами.

МЕТОДОЛОГИЯ

Анализ кала на ДНК для КРР

- Есть данные, что **определение поврежденной ДНК** в стуле может служить методом раннего выявления КРР.
- Метод основывается на выявлении **мутантных генов TP53, BAT26, K-RAS** в выделенной из кала и умноженной с помощью полимеразной цепной реакции (PCR) ДНК клеток колоректальных опухолей.
- Однако, нуждается в определении оптимальный перечень молекулярных маркеров, остаются неясными возможности применения таких тестов в общей популяции.
- В одном из исследований сравнивали панель из 21 мутации со стандартным тестом на скрытую кровь у 2507 пациентов. **Чувствительность панели ДНК для КРР составила 52%** в сравнении с **13%** для теста на скрытую кровь, а **специфичность была схожей (94.4% против 95.2%)**.
- Результаты для анализа на скрытую кровь были значительно хуже. Данные были подтверждены несколькими дополнительными небольшими исследованиями, с суммарной чувствительностью на уровне 65% и специфичностью – 95%. Новая версия теста с несколькими мутациями показала чувствительность на уровне 80%.

МЕТОДОЛОГИЯ

- Раково-эмбриональный антиген (РЭА) начал применяться с 1965 года (Mould и Freadman).
- Первоначально считали, что РЭА секретируется эмбриональными клетками только желудочно-кишечного тракта.
- В дальнейшем было установлено, что РЭА определяется в крови и здоровых, а также больных с неопухолевыми заболеваниями.
- При обследовании больных с различными злокачественными новообразованиями установлено, что антиген не является веществом специфичным только для рака органов желудочно-кишечного тракта.
- Повышение концентрации РЭА (более 6 мкг/л) наблюдается также при злокачественных опухолях молочной железы, матки, легкого .
- В настоящее время общепризнанным фактом является то, что использование РЭА имеет большее значение в диагностике у лиц в группе повышенного риска рака толстой кишки, в прогнозировании рецидивов после радикального лечения колоректального рака, а также в оценке эффективности лечения больных с этой патологией. (РОНЦ, Москва)

Эндоскопические методы скрининга

- *Гибкая сигмоскопия* позволяет проводить визуальный осмотр внутренней поверхности толстой кишки на расстоянии до 60 см от анального отверстия.
- Эта методика может выявлять колоректальные полипы и рак, а также используется для удаления полипов и взятия биопсии для патоморфологического исследования.

К преимуществам гибкой сигмоскопии относят то что

- процедура требует меньше времени, чем колоноскопия;
- подготовка толстой кишки проходит легче и быстрее;
- сопутствующая патология может игнорироваться в процедурах, которые не сопровождаются полипэктомией,
- нет необходимости в проведении седации.

Однако, есть очевидный недостаток – исследование только лишь левой половины толстой кишки приводит к пропуску правосторонних повреждений.

Эндоскопические методы скрининга

- В то время как **специфичность эндоскопического осмотра очень высока (98–100% с единичными ложноположительными результатами)**, чувствительность является низкой в отношении всей толстой кишки и находится в пределах 35–70%, что обусловлено значительным числом правосторонних аденом в случае отсутствия или пропуска дистальных образований во время гибкой сигмоскопии.
- Сигмоскопию продолжают использовать в качестве скринингового метода для раннего выявления рака и его профилактики.
- Исследования «случай-контроль» показали, что **скрининговая сигмоскопия снижает смертность от КРР на 60–70%** в исследуемой области. Опасные для жизни пациента осложнения случаются в одном случае на 10000.

Фиброколоноскопия

- Фиброколоноскопия в настоящее время играет ведущую роль в установлении или исключении колоректальной патологии.
- Однако не следует считать ФКС методом абсолютно и 100% исключающим патологию толстой кишки. Так, по данным П.А. Никифорова у 28 из 377 пациентов через год после выполнения колоноскопии был выявлен рак II или III стадии, а у 34 - рак I стадии, что косвенно свидетельствует о пропуске этой патологии при первичном осмотре.
- Rex et al сообщает о пропуске 25% аденом размером менее 10 мм и 6% размером более 10 мм при стандартной ФКС .
- В одном из исследований **скрининговая ФКС позволила уменьшить встречаемость колоректального рака на 3570 случаев на 100000 населения в течении 10 лет.**
- Об успешно выполненной ФКС можно говорить только при условии достижения аппаратом купола слепой кишки. ФКС проводится пациентам после адекватной подготовки кишечника.

Ирригография

- Ирригография с двойным контрастированием является достаточно чувствительным методом выявления КРР и аденом больших размеров (более 90%).
- Ряд авторов сообщают о более высокой его эффективности при инфильтративном росте опухоли .
- Недостатками ирригографии являются **низкий процент диагностики раннего КРР**, в особенности его поверхностно распространяющихся форм, значительное количество **ложно положительных результатов** и невозможность морфологической верификации диагноза. Данная методика **позволяет выявить 50-80% полипов менее 1,0 см, 70-90% полипов более 1,0 см и 55-85% рака стадии А, В по Duke** .
- В любом случае при обнаружении патологии проведение ФКС необходимо для подтверждения и морфологической верификации диагноза.

Ирригография

- Winawer S et al. на основе обследования 973 пациентов сравнил эффективность диагностики полипов толстой кишки у больных, ранее перенесших полипэктомию путём сравнения исследования кишечника с двойным контрастированием с барием и ФКС .
- Ирригография выявила только 39% полипов, обнаруженных при ФКС, причем эта цифра варьировала от 32 до 52 % при образованиях менее 0,5 и более 0,6 см соответственно.
- Т.е. степень выявления полипов при ирригографии в значительной степени зависела от их размеров.
- Необходимо отметить, что не было выявлено 48% аденом размером больше 1,0 см - наиболее опасных в плане озлокачествления. При проведении ФКС не были выявлены 20% аденом (26% и 6% при образованиях менее 0,5 см и 0,6 - 1,0 см соответственно), диагностированных с помощью ирригографии, однако не одного образования более 1,0 см в диаметре пропущено не было.

Компьютерно-томографическая колонография (СТС)

- **Тонкосрезовое спиральное КТ сканирование** живота и таза с последующей цифровой обработкой и интерпретацией изображения, с возможностью двух- или трехмерной реконструкции просвета толстой кишки («виртуальная колоноскопия»).
- Процедура требует инфуляции воздуха для расправления толстой кишки до максимально переносимого уровня (приблизительно 2 л воздуха или углекислого газа) и предварительной подготовки толстой кишки.
- Прием контраста внутрь может «пометить» каловые массы и жидкость, которые могут быть удалены из цифрового изображения на компьютере.
- Мета-анализ исследований, которые применяли СТС для выявления колоректальных полипов и рака, показал высокую **чувствительность (93%) и высокую специфичность (97%) для полипов размером 10 мм и больше.**
- Однако, при объединении полипов большого и среднего размера (6 мм и более), средняя чувствительность и специфичность уменьшились до 86%. Если учитывали полипы всех размеров, то результаты исследований были разнородными для чувствительности (интервал от 45 до 97%) и специфичности (26–97%). В то время как чувствительность СТС для рака и больших полипов является достаточной, для полипов размером 6-9 мм ее недостаточно.

Компьютерно-томографическая колонография (СТС)

- Слабым звеном СТС в скрининге является то, что **метод не диагностирует плоские повреждения**. Другим большим недостатком использования СТС как скрининговой процедуры, является **воздействие на пациента ионизирующего излучения**.
- Новая мультidetекторная и мультислайдовая технология компьютерной томографии сокращает время сканирования и уменьшает дозу радиации, сохраняя высокую разрешающую способность.
- По этой причине в Европе исследуют возможности магниторезонансной колонографии. Кроме того, вопрос, когда отправлять пациента на колоноскопию, ориентируясь на размер полипа по данным СТС, остается нерешенным.
- Это оказывает огромное влияние на **стоимость скрининга**. Другим недостатком является **необходимость в подготовке кишечника**. Если затем пациент нуждается в колоноскопии, то ему предстоит повторная подготовка, если исследования не проводятся в тот же день.
- Наконец, внекишечные находки могут привести к **дополнительным радиологическим и хирургическим процедурам** и дополнительным расходам. Осложнения процедуры редки.

Различные варианты скрининга для среднего риска и высокого риска мужчин и женщин в возрасте 50 лет и старше.

Выбор каждого варианта исходит из возможностей колоноскопии, гибкой сигмоскопии, FOBТ и ирригоскопии.

- Когда ресурсы скрининга значительно лимитированы, наиболее реальным вариантом будет анализ кала на скрытую кровь каждый год/два для среднего риска мужчин и женщин, начиная с 50-летнего возраста.
- Иммунохимический тест является оптимальным, занимает только два, а не три дня исследования и не требует специальной диеты. Но этот тест имеет большую стоимость, что является важным в условиях ограниченных ресурсов.
- Последующая диагностика проводится либо при помощи колоноскопии, если это доступно, или ирригоскопии, если колоноскопия не является легкодоступной.
- Таким образом, решение о выделении лиц с повышенным риском зависит от доступности колоноскопии. Если доступность ее ограничена, пациенты с повышенным риском могут быть подвергнуты скринингу вместе с группой среднего риска.

Каскад скрининга КРР

- *Каскад скрининга КРР содержит совокупность рекомендаций.*
- Рекомендации применимы к различным уровням обеспеченности ресурсами, начиная с первого (самого высокого) и заканчивая шестым (когда доступен минимум ресурсов).

Первый уровень

- Рекомендации предназначены для стран с относительно высоким уровнем ресурсов (финансовых, профессиональных, технических), где КРР отличается высоким уровнем заболеваемости и смертности (согласно данным Международного Агентства по изучению рака) и придается большое значение КРР в сравнении с другими проблемами здравоохранения.
- *Рекомендации для скрининга в группе среднего риска.* Для мужчин и женщин среднего риска колоноскопию делают **каждые 10 лет, начиная с 50 летнего возраста**, при отсутствии факторов, которые могут перевести их в группу повышенного риска.

Рекомендации для скрининга в группе повышенного риска Первый уровень

- 1. Лица с семейным анамнезом КРР или аденоматозных полипов.
- • Лица, имеющие родственника первой степени (родители, сестра/брат, ребенок) с КРР или аденоматозным полипом, которые были диагностированы в возрасте до 60 лет, а также лица, имеющие двух родственников первой степени с диагностированным в любом возрасте КРР.
- Подлежат скрининговой колоноскопии, начиная с 40 лет, или на 10 лет раньше, чем возраст самого молодого случая в семье. Колоноскопию необходимо повторять каждые 5 лет.
- Лица, имеющие родственника первой степени с КРР или аденоматозным полипом, которые диагностированы когда он или она были старше 60 лет, или имеющие родственника второй степени с КРР. Должны быть с 40 лет вовлечены в скрининг, который проводится аналогично группе среднего риска.
- Лицам, имеющим одного родственника второй степени (бабушка/дедушка, тетя/дядя) или родственника третьей степени (прабабушка/прадедушка или кузин/кузина) с КРР, скрининг проводится аналогично группе среднего риска.

Рекомендации для скрининга в группе повышенного риска

Первый уровень

- 2. Семейный аденоматозный полипоз (FAP). Лица, имеющие генетический диагноз FAP или риск наличия FAP при отсутствии генетического тестирования, должны проходить ежегодную сигмоскопию, начиная с возраста 10–12 лет, для определения экспрессии генетических отклонений.
- Генетическое тестирование должно проводиться пациентам с FAP, которые имеют родственников с повышенным риском. Необходимость в генетическом тестировании определяется после генетического консультирования.
- Врожденный неполипозный колоректальный рак (HNPCC).
- Лица, имеющие генетический или клинический диагноз HNPCC, а также имеющие повышенный риск развития HNPCC, должны проходить колоноскопию каждые 1-2 года, начиная с возраста 20–25 лет или на 10 лет старше, чем возраст самого молодого случая в семье. Генетическое тестирование для HNPCC должно быть предложено родственникам первой степени или лицам с установленной мутацией гена MMR.
- Лица, имеющие анамнез воспалительных заболеваний кишечника или аденоматозных полипов или КРР нуждаются скорее в динамическом наблюдении, нежели в скрининге.

Второй уровень

- Рекомендации аналогичны первому уровню, но они применяются тогда, когда ресурсы колоноскопии ограничены.
- *Рекомендации для скрининга в группе среднего риска.*
- Колоноскопия в возрасте 50 лет для мужчин и женщин среднего риска однократно в жизни, при отсутствии факторов, которые могут перевести их в группу повышенного риска.
- *Рекомендации для скрининга в группе повышенного риска.*
- Рекомендации идентичны рекомендациям для группы повышенного риска из каскада первого уровня.

Третий уровень

- Рекомендации аналогичны первому уровню, применяются тогда, когда ресурсы колоноскопии более ограничены, но доступна гибкая сигмоскопия.
- *Рекомендации для скрининга в группе среднего риска.*
- Гибкая сигмоскопия для мужчин и женщин среднего риска начиная с возраста 50 лет, каждые 5 лет, при отсутствии факторов, которые могут перевести их в группу повышенного риска. В случае положительного результата сигмоскопии показана диагностическая колоноскопия.
- *Рекомендации для скрининга в группе повышенного риска.*
- Рекомендации идентичны рекомендациям для группы повышенного риска из каскада первого уровня.

Четвертый уровень

- Рекомендации аналогичны третьему уровню, применяются тогда, когда ограничены ресурсы колоноскопии и гибкой сигмоскопии.
- *Рекомендации для скрининга в группе среднего риска.*
- Сигмоскопия в возрасте 50 лет для мужчин и женщин среднего риска однократно в жизни, при отсутствии факторов, которые могут перевести их в группу повышенного риска. Диагностическая колоноскопия в случае положительной сигмоскопии, в зависимости от доступности колоноскопии.
- *Рекомендации для скрининга в группе повышенного риска.*
- Рекомендации идентичны рекомендациям для группы повышенного риска из каскада первого уровня.

Пятый уровень

- Рекомендации аналогичны третьему уровню, применяются тогда, когда сильно ограничены ресурсы колоноскопии.
- *Рекомендации для скрининга в группе среднего риска.*
- Сигмоскопия в возрасте 50 лет для мужчин и женщин среднего риска однократно в жизни. Диагностическая колоноскопия только в случае обнаружения развитой неоплазии.
- *Рекомендации для скрининга в группе повышенного риска.*
- Рекомендации по скринингу зависят от доступности колоноскопии.

Шестой уровень

- Рекомендации аналогичны каскаду первого уровня, применяются тогда, когда значительно ограничены ресурсы колоноскопии и гибкой сигмоскопии.
- *Рекомендации для скрининга в группе среднего риска.*
- *Тест кала на скрытую кровь для мужчин и женщин среднего риска, начиная с возраста 50 лет, ежегодно, при отсутствии факторов, которые могут перевести их в группу повышенного риска. Тип используемого теста зависит от доступности колоноскопии и особенностей питания населения. Последующая диагностика проводится с помощью колоноскопии, если это возможно, или с помощью ирригоскопии, если колоноскопия не доступна.*
- *Рекомендации для скрининга в группе повышенного риска.*
- *Решение по проведению специального скрининга для этой категории лиц (см. каскад первого уровня) зависит от доступности колоноскопии. Если она не доступна, скрининг должен проводиться так же, как и для группы среднего риска.*



Благодарю за внимание!