

Российский онкологический  
научный центр  
им. Н.Н. Блохина РАМН,  
Москва

# СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И СКРИНИНГА РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

**В.В. Пророков, проф., д-р мед. наук, А.Г. Малихов, В.И. Кныш, проф.**

*Создание национальной комплексной программы по диагностике и специализированному лечению колоректального рака позволит добиться больших успехов в борьбе с этим недугом. В этом направлении мы видим пути улучшения ранней диагностики рака прямой кишки и уменьшения числа больных с запущенными стадиями заболевания.*

Ежегодно в мире регистрируется более 600 тыс. вновь выявленных случаев рака толстой кишки; накопленный контингент составляет более 3,5 млн. человек. В США смертность от рака толстой кишки в 3,9 раз выше, чем от рака желудка (данные за 1995 г.). В то же время в США рак ободочной кишки встречается в 2 раза чаще, чем рак прямой кишки, при этом количество случаев ежегодно увеличивается. С 1998 г. в США рак толстой кишки вышел на 1-е место и на 2-е место в Европе после рака легкого у мужчин и рака молочной железы у женщин.

В России в настоящее время рак толстой кишки занимает 3-е место [2]. При этом частота рака ободочной кишки составляет 11,6 у мужчин и 9,2 у женщин на 100 тыс. взрослого населения. Заболеваемость раком прямой кишки соответственно составила среди мужчин 11,0 и среди женщин 7,1 на 100 тыс. взрослого населения. В Москве за последние 15 лет рак толстой кишки возрос с 10,2 до 17,2 на 100 тыс. взрослого населения (1992).

Наиболее часто рак прямой кишки выявляется у лиц старше 50 лет с постепенным снижением уровня заболеваемости в группах населения в возрасте после 75 лет. За последние 3 года в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН больные раком прямой кишки преимущественно выявлялись в III – IV стадиях заболевания. Эти данные представлены в табл. 1.

Как видно из таблицы, имеется тенденция к увеличению числа больных с III – IV стадиями заболевания. Прогноз при лечении больных с этими стадиями остается неутешительным. По большим статистическим данным, 5-летняя выживаемость на всю группу первично зарегистрированных больных раком толстой кишки остается на уровне 30%.

Клиническая картина рака прямой кишки находится в прямой зависимости от локализации первичной опухоли и, как правило, проявляется теми осложнениями, которые возникают при опухолевом процессе. Одним из основных и ведущих симптомов рака прямой кишки являются кровянистые выделения, которые наблюдаются у 70 – 90% всех больных. Причем, в отличие от рака ободочной кишки, кровь бывает как старая – темная, так и свежая – алая, характерная для геморроя. Однако геморроем, по данным Государственного научного центра колопроктологии Минздрава РФ, страдает около 15% всего взрослого населения. По нашим данным, более чем у 85% впервые обратившихся больных с симптомами кровянистых выделений из прямой кишки, первоначально был поставлен диагноз геморроя. Такие симптомы рака прямой кишки, как ложные позывы на низ (тенезмы), боль в заднем проходе или в малом тазу, анемия – являются проявлениями заболевания в более поздних стадиях ее развития. Анемия в начальных стадиях рака прямой кишки, как правило, не развивается. С наличием кровянистых выделений, как правило, редко обращаются к врачу. Да и при обращении к врачу снижение концентрации гемоглобина в крови зачастую врачами расценивается как проявление геморроя. Это обстоятельство привело к мыслям об исследовании так называемой «скрытой крови» в кале пациента.

Все вышесказанное свидетельствует о необходимости изыскания путей и способов раннего выявления рака и предраковых заболеваний толстой кишки. Целесообразность проведения профилактических осмотров на предмет выявления заболеваний толстой кишки не вызывает сомнения. Однако при их проведении врач сталкивается с рядом трудностей и, в первую очередь, с нежеланием практически здорового человека подвергаться таким процедурам, как ректоскопия, колоноскопия и т.д. Именно поэтому необходима разработка организационно легко выполнимого исследования. Таким является в настоящее время тест кала на скрытую кровь.

В начале 60-х годов был разработан, а с 1977 г. введен в широкую клиническую практику метод выявления скрытой крови в кале пациента. Данный метод основан на известной гваяколовой реакции, модернизирован Грегором и назван «гемоккульт-тест».

В 1980 г. мы провели исследование с целью изучения эффективности этого теста при профилактическом обследовании производственных контингентов. Исследование проведено среди 3104 лиц, было возвращено 2167 конвертов (70%). Преимущественно обследованию были подвергнуты лица старше 45 лет (более 90%). Результаты обследования населения с положительным или сомнительным гемоккульт-тестом представлены в табл. 2.

Анализируя эти данные, можно отметить, что при положительной реакции гемоккульт-теста источник скрытого кровотечения не был выявлен

лишь у 18% пациентов. Полипы и рак диагностированы у 68,9% обследованных пациентов при положительном результате. У 3 больных, у которых был выявлен рак, опухоли локализовались на 8, 12 и 36 см от ануса.

Анализируя итоги работы с гемоккульт-тестом, следует сказать, что чтение результатов определения скрытой крови в кале требует определенного навыка. Именно в этом мы видим причину того, что у 94,9% обследуемых при сомнительном результате патологии в толстой кишке выявлено не было. Вероятнее всего, большая часть этих анализов была просто отрицательная.

По данным литературы, за последние 10 лет большинство исследователей считают, что на сегодняшний день гемоккульт-тест является, по сути, не только единственным скрининговым тестом для колоректального рака, но и способом снижения показателей смертности от этого заболевания [4, 8, 12].

На 3-й международной конференции в Дублине (Ирландия, 2001) программные доклады были посвящены скринингу колоректального рака – гемоккульт-тесту II. Этот тест широко используется в Европе и США, а также странах Юго-Восточной Азии и Японии. В странах Западной Европы была создана программа скрининговых исследований колоректального рака. На конференции были приведены итоги этой программы. При сравнении показатели смертности от колоректального рака между исследуемой и контрольной группами выявлено, что в тестируемой группе она на 14 – 18% ниже, чем в контрольной. Проведение

Таблица 1  
Распределение больных по стадиям

Год	Стадии заболевания, в %			
	I	II	III	IV
1999	2,0	11,2	51,0	35,8
2000	2,1	11,8	52,8	33,3
2001	3,9	7,8	60,6	27,7

Таблица 2  
Результаты обследования населения с положительным или сомнительным гемоккульт-тестом

Характер патологического процесса	Реакция положительная		Реакция сомнительная	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Рак	3	4,9	—	—
Полипы	39	64,0	8	3,4
Колит	8	13,1	4	1,7
Патологии не обнаружено	11	18,0	225	94,9

скрининга колоректального рака должно осуществляться не менее одного раза в 2 года с использованием нерегидратированного гемоккульт-теста, который в литературе обозначается как гемоккульт-тест II. Авторы считают, что в настоящее время это единственный тест, который может быть распространен на популяционном уровне среди взрослых лиц в возрасте от 50 до 74 лет при отсутствии симптомов, указывающих на патологию со стороны толстой кишки. Эти положения были одобрены Европейским комитетом по борьбе со злокачественными опухолями. Согласие пациентов на это исследование должно быть не менее чем 50%; при этом колоноскопию необходимо провести у каждого пациента с положительным гемоккульт-тестом.

При первичном скрининге колоректального рака число положительных ответов с гемоккульт-тестом II без соблюдения диеты составляет 2%, при последующем скрининге – 1–1,5%. Специфичность теста составляет 98%, чувствительность – 50–60%. Европейский комитет по борьбе со злокачественными опухолями считает, что позитивная прогностическая ценность скрининга колоректального рака с использованием гемоккульт-теста II составляет 10% для рака и 30–40% для аденом толстой кишки.

В настоящее время продолжается разработка новых более чувствительных тестов для определения скрытой крови в кале с целью своевременной диагностики рака прямой кишки.

При анализе данных литературы, касающихся стоимости скрининга колоректального рака с использованием гемоккульт-теста с последующей сигмо- или колоноскопией, одни авторы считают, что скрининг нужно проводить только среди групп высокого риска, чтобы уменьшить стоимость исследования [5]. Другие авторы [4] полагают, что выявление одного пациента, заболевшего раком толстой кишки, обходится бюджету не дороже

одного выявления рака молочной железы, где также широко используется скрининг (периодический осмотр, маммография и т.д.).

Таким образом, и в проведенных нами исследованиях, и по данным литературы показано, что гемоккульт-тест является эффективным способом выявления опухолей толстой кишки при профилактических осмотрах населения. P. Deyhle [7] полагает, что поскольку рак толстой кишки развивается преимущественно из полипов, которые также можно выявлять с помощью гемоккульт-теста, то этот метод можно рассматривать не только как способ раннего выявления рака, но и как способ профилактики. Выявление и лечение полипов толстой кишки является важным профилактическим мероприятием в снижении рака прямой и ободочной кишки.

Другим направлением скрининга и ранней диагностики злокачественных неоплазий прямой кишки является исследование опухолевых маркеров. Раково-эмбриональный антиген (РЭА) начал применяться с 1965 г. (Mould и Freadman). Первоначально считали, что РЭА секретируется эмбриональными клетками только желудочно-кишечного тракта. В дальнейшем было установлено, что его повышение (более 6 мкг/л) наблюдается также при злокачественных опухолях молочной железы, матки, легкого и др. Нами было проведено изучение эффективности этого теста у здоровых лиц и у больных раком толстой кишки с различными стадиями заболевания. Эти данные представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, уровень РЭА был повышен у 38,4% больных с полипами (тубуловиллезные аденомы с разной степенью дифференцировки). По мере нарастания анаплазии клеток и увеличения размеров опухоли наблюдается повышение уровня антигена в плазме крови. Наиболее высокий уровень РЭА оказался у всех больных с метастазами в печень – 193,4±30,42. Различия

Таблица 3

Концентрация РЭА в плазме крови здоровых и больных раком толстой кишки с различными стадиями заболевания

Группы обследованных	Число обследованных	Концентрация РЭА, мкг/л	Количество больных с повышенным уровнем РЭА, в %
Здоровые	106	6,4±0,7	–
Полипы толстой кишки	22	13,9±2,8	38,4
I–II стадия T1–2N0M0	39	27,1±9,02	52,4
III стадия T3–4N0–1M0	212	32,1±6,24	68,5
IVa стадия T4N0–1M0	23	52,8±17,5	88,9
IVb стадия T3–4N0–1M1	49	193,4±30,42	100,0
Рецидив рака прямой кишки	174	99,9±9,29	92,5

уровня антигена при различной степени распространения опухолевого процесса статистически достоверны с вероятностью  $p < 0,05$ . При исследовании больных раком толстой кишки с выраженным метастатическим процессом в печени уровень антигена в крови составлял от 1105 до 5393,5 мкг/л.

Нами было проведено исследование у лиц с положительным гемокульт-тестом и определением у них РЭА в крови. Из 11 пациентов с положительным тестом на скрытую кровь и повышенным уровнем РЭА в плазме крови была выявлена следующая патология: у 2 больных – рак толстой кишки, у 4 – аденомы, у 2 – колит, у 2 – хронический холецистопанкреатит и у 1 больного в анамнезе был хронический миелолейкоз.

Таким образом, клинический анализ показал четкую корреляцию между уровнем РЭА и результатом пробы на скрытую кровь с помощью гемокульт-теста. Вместе с этим нами отмечено, что однократное определение РЭА имеет низкую информативность в плане выявления злокачественных опухолей толстой кишки. В настоящее время общепризнанным фактом является то, что использование РЭА имеет большее значение в диагностике у лиц в группе повышенного риска развития рака толстой кишки, в прогнозировании рецидивов после радикального лечения колоректального рака, а также в оценке эффективности лечения больных с этой патологией.

Диагностика рака прямой кишки в принципе не представляет каких-либо трудностей. Как справедливо отметил Р. Deyhle [7], если врач или просто медицинский работник или сам больной подумают об опухолевой патологии, то в 30% случаев обеспечено безусловное установление диагноза, тем более рака прямой кишки. Рак прямой кишки – это визуализируемая опухоль и порой достаточно только пальцевого обследования прямой кишки, что позволяет в значительном проценте случаев установить диагноз. Использование ректоскопии позволяет полностью подтвердить или отвергнуть предполагаемый диагноз. Это простые истины, но, зачастую пренебрегая этими двумя методами обследования больных раком прямой кишки, первичный диагноз устанавливается в запущенной стадии.

В последнее время значительный интерес вызывают последние разработки отечественных и зарубежных исследователей, позволяющие проведение генетического скрининга колоректального рака. Клетки колоректального рака выделяют с калом, обеспечивая потенциальную возможность раннего выявления заболевания неинвазивной методикой. Метод основывается на выявлении мутантных генов TP53, BAT26, K-RAS в выделенной из кала и умноженной с помощью полимераз-

ной цепной реакции (PCR) ДНК клеток колоректальных опухолей. Данная методика находится в стадии разработки, однако при достижении приемлемой чувствительности и специфичности, а также стоимости, перспективы ее весьма многообещающи.

Таким образом, в последние годы отмечается устойчивая тенденция к увеличению заболеваемости колоректальным раком. Диагностика раннего заболевания остается неудовлетворительной – у большинства больных при первичном обращении регистрируется III – IV стадия развития опухолевого процесса. Это обусловлено частыми диагностическими ошибками на первых этапах обследования, неполным и длительным обследованием и рядом других причин. Для улучшения диагностики онкологических больных необходимо, помимо общегосударственных усилий (организация смотровых кабинетов и обеспечение их соответствующей аппаратурой, укомплектованность врачами специалистами и т.д.), также проведение целенаправленных скрининговых мероприятий.

В диагностике онкологических больных вообще и рака прямой кишки, в частности, в зависимости от клинической формы и стадии течения имеется вполне определенная клиническая картина. Для улучшения качества диагностики необходима дальнейшая научная разработка критериев, позволяющих формировать группу повышенного риска. Внедрение в клиническую практику массовых обследований, анализа кала на скрытую кровь, последующее углубленное обследование с применением рентгенологических и эндоскопических методов.

Несомненно, успех современной диагностики рака прямой кишки в основном зависит от безобидного, на первый взгляд, факта, что при первичном обращении больных к терапевтам, хирургам, гинекологам и урологам необходимо обязательное проведение требуемого исследования, особенно в тех случаях, когда у больного имеются соответствующие жалобы (наличие крови в кале). Исследование кала на скрытую кровь у здоровых лиц старше 50 лет должно производиться не реже одного раза в 2 года. Онкологическая настороженность как врача, к которому обращается больной, так и самого пациента, позволяет у трети потенциально больных раком прямой кишки своевременно установить диагноз.

Создание национальной комплексной программы по диагностике и специализированному лечению колоректального рака позволит добиться больших успехов в борьбе с этим недугом. В этом направлении мы видим пути улучшения ранней диагностики рака прямой кишки и уменьшения числа больных с запущенными стадиями заболевания.

**Литература**

1. Ткачева Г.А., Пророков В.В., Чинарева И.В., Щабаров В.Л. Использование тестов на скрытую кровь и раково-эмбрионального антигена при профилактическом обследовании населения// Хирургия. – 1987. – № 9. – С. 16–20.
2. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ (состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность). – М., 2001.
3. Advisory Committee on Cancer Prevention. Recommendations on cancer screening in the European Union. – Vienna, 1999.
4. Caruso U., Venatro A., Jinnta S. et al. Costi el effecacia dello screening del cancro del colon-recto// Mut. oncol., – 1993. – Vol. 13, №4. – P.166–168.
5. Chang Frederic C., Lackson Thomas M., Lackson Charles R. Hemocult screening for colorectal cancer// Amer. J. Surg. – 1988. – Vol. 156. №6. – P. 457–459.
6. Chau James Immunodiagnostic of colon cancer// Cancer Bull. – 1988. – Vol. 40, №4. – P. 213–217.
7. Deyhle P. Dickdarm Karzinom// Schweiz. Apoth. Ztg. – 1975. – Vol. 113. – P. 491–508.
8. Faivre J., Tazi M.A. Fecal occult blood screening and reduction of colorectal cancer mortality; a case control study// Brit. J. Cancer. – 1999. – Vol. 79. – P.680–683.
9. Jean Faivre Screening for colorectal cancer: who, when, how? 3 International conference, June 7–9, 2001. – Dublin (Ireland), 2001. – P. 13.
10. Neuent Alfred J. Role of sigmoidoscopy in screening for colorectal cancer: a critical review// Salvador Gastroenterology. – 1998. – Vol. 95, №2. – P. 492–499.
11. Seung Myung Dong, Giovanni Traverso et al. Detecting colorectal cancer in stool with the use of multiple genetic targets// J. Nat. Cancer Inst. – 2001. – Vol. 93, №11.
12. Valori Roland M. Evidence of a reduction in colorectal cancer mortality// Lancet. – 1997. – Vol. 349, №9049. – P. 400–401.