

## ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ В ГНЦ КОЛОПРОКТОЛОГИИ

*И.Л. Халиф, В.Н. Кашиников, А.В. Гусев, О.В. Головенко, К.В. Болихов, Л.Л. Капуллер, В.В. Веселов*  
Государственный научный центр колопроктологии, Москва, Россия

## EXPERIENCE OF THE CANCER THERAPY OF THE THICK GUT AT PATIENTS WITH ULCER COLITIS IN GNC KOLOPROKTOLOGY

*I.L. Khalif, V.N. Kashnikov, A.V. Gusev, O.V. Golovenko, K.V. Bolikhov, L.L. Kapuller, V.V. Veselov*  
State Scientific Center for Coloproctology, Moscow, Russia

© Коллектив авторов, 2012

Проведен ретроспективный анализ 65 пациентов (2,1%) из 3154 больных ЯК, у которых был установлен диагноз РТК (находились на лечении в ФГБУ ГНЦ колопроктологии с 1981 по 2010 гг.).

Риск развития РТК, по-видимому, прямо зависит от продолжительности воспалительного процесса в кишке, экспоненциально возрастая после 10 лет течения заболевания. Сочетанное влияние продолжительности болезни и протяженности ЯК в кишке повышает вероятность развития РТК в несколько раз. Было выявлено наличие двух пиков заболевания РТК – у больных с длительностью анамнеза ЯК от 11 до 15 лет и от 26 до 30 лет.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит и болезнь Крона, рак толстой кишки.

Retrospective analysis of 65 cases with diagnosed CRC (2,1%) of 3154 patients with UC (treated in The State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russia from 1981 to 2010).

The risk of CRC development, apparently, directly depends on duration of intestinal inflammatory process, growing exponentially after 10 years of disease history. Combined effect of disease duration and UC intestinal extent increases probability of CRC development several times. Presence of two peaks of CRC development – at patients with 11 to 15 years of UC past history and from 26 to 30 years has been revealed.

**Key words:** inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis and Crohn's disease, colorectal cancer.

Одним из серьезных осложнений ЯК является риск малигнизации и развития рака толстой кишки (РТК). В течение первых лет после постановки диагноза ЯК риск развития РТК сравним с таковым в общей популяции. Повышение риска отмечается только через 8–10 лет после начала заболевания [1]. Больные с длительным анамнезом ЯК имеют более высокий риск развития РТК, чем в среднем в популяции.

В самом крупном к настоящему времени исследовании с проведением профилактической колоноскопии в группе пациентов высокого риска, имеющих распространенный колит (600 пациентов за 40-летний период), кумулятивная доля РТК в зависимости от длительности колита составила 2,5% за 10 лет, 2,5% – за 20 лет, 7,6% – за 30 лет и 10,8% – за 40 лет [2].

Одной из главных причин развития РТК является протяженность поражения толстой кишки. Безусловно, самая высокая вероятность злокачественной трансформации у больных тотальным ЯК. В отличие от спорадического РТК,

рак возникающий на фоне ЯК, примерно с одинаковой вероятностью поражает разные сегменты толстой кишки, но чаще имеет мультицентрический, инфильтративный характер роста, а также более высокую степень злокачественности на момент постановки диагноза. Если в общей группе больных ЯК риск развития рака в 8 раз превышает популяционный показатель, то при тотальном поражении толстой кишки он выше в 19 раз и составляет 17–19%, при этом опухоли чаще развиваются в поперечной ободочной и правых отделах толстой кишки. При левостороннем ЯК РТК в 4 раза выше популяционного риска, а при дистальном колите – в 1,5 раза [4].

Еще одним из немаловажных факторов, способствующих развитию РТК при ЯК, является первичный склерозирующий холангит (ПСХ), который возникает в 2–5% случаев и считается системным проявлением ЯК [3]. Доказано, что РТК возникает при тотальном ЯК с ПСХ в 9% случаев при длительности заболевания 10 лет,

у 31% больных с 20-летним анамнезом заболевания и у 50% – после 25 лет течения ЯК по сравнению с 2, 5 и 10%, соответственно, в группах больных ЯК с такой же длительностью, но без ПСХ. Предполагается, что нарушение желчеобразования и неполноценность состава желчи при патологии печени участвуют в канцерогенезе [5].

Также одним из факторов развития РТК является степень дисплазии. Известно, что дисплазия любой степени имеет чувствительность и специфичность 74% для развития РТК, в то время как в серии исследований из клиники Мауо дисплазия высокой степени имела более низкую чувствительность (34%), но 98% специфичности для выявления рака. В последнем метаанализе было установлено, что дисплазия низкой степени ассоциирована с 9-кратным увеличением риска развития РТК и 12-кратным риском развития запущенной опухоли [11]. Поэтому обнаружение дисплазии низкой степени означает существенный риск: такая находка имеет важное прогностическое значение [2].

Разные авторы, чтобы описать неопластическую перестройку слизистой оболочки, которая почти всегда сопровождает рак толстой кишки при ЯК, часто используют термины «предрак», «предраковые изменения», «дисплазия» (с последующим описанием степени ее выраженности: умеренная, тяжелая, резко выраженная и т.д.) и «аденоматозный эпителий» [7], чтобы упорядочить терминологию и определения, используемые при описании гистологических изменений, свидетельствующих о высокой степени риска развития рака.

Международная группа экспертов разработала основные принципы определения дисплазии и степени ее выраженности, а также классификацию ее форм. Согласно этой классификации [8], термин «дисплазия» подразумевает изменения эпителия, которые представляются, несомненно, неопластическими и, следовательно, могут трансформироваться прямо в карциному с инвазивным ростом. Эти изменения включают аденоматозные и ворсинчатые изменения слизистой и клеточные модификации, включая плеоморфизм и стратификацию гиперхромных ядер, потерявших нормальную полярность. При оценке дисплазии может быть дан отрицательный, неопределенный или положительный ответ. Отрицательная категория включает реактивные или регенеративные изменения, требующие с клинических позиций регулярно (например, ежегодного) наблюдения за боль-

ным. Положительная категория подразделяется на 2 вида: 1) резко выраженная дисплазия, при которой следует серьезно рассмотреть вопрос о колэктомии; 2) слабо выраженная дисплазия, которая требует ранней повторной биопсии и, возможно, хирургического вмешательства, особенно при сочетании с макроскопическими изменениями [9]. Ответ считается неопределенным, когда перестройка эпителия выходит за пределы регенеративных сдвигов, обычных для острого воспалительного процесса, или когда наблюдается аномальный характер роста (папиллярная гиперплазия, неполное созревание клеток) в сочетании с воспалением фолликулов. Неопределенные ответы можно разделить на предположительно воспалительную реакцию, предположительно неопластическую и без тенденции к тому или другому. В таких случаях требуется частая повторная биопсия для более точной оценки морфологической картины.

Резко выраженная дисплазия характеризуется прежде всего клеточными изменениями эпителия, сравнимыми с таковыми при преинвазивной неопластической трансформации в других органах, например в шейке матки или бронхах. Дисплазия обычно, но не всегда, проявляется в виде ворсинчатого или железистого роста, как и при «неколитных» аденомах. Morson и Pang [6] первыми выдвинули концепцию предрака, обнаружили дисплазию в эпителии слизистой толстой кишки, резецированной по поводу ЯК, длившегося более 10 лет, в 20% случаев, в то же время при сочетании карциномы с колитом эпителиальная дисплазия наблюдается в 100% случаев. Есть мнение, поскольку ЯК колит не ведет неизбежно к развитию рака, то было бы неправильно делать вывод, что он обязательно переходит в злокачественное новообразование [12]. С другой стороны, в ряде работ было показано, что, по крайней мере, у половины больных, которые были оперированы по поводу диагностированного при биопсии предрака, в резецированной кишке обнаружен один или несколько фокусов инвазивного рака. Особенно четко это положение подтверждалось, когда дисплазия сочеталась с эндоскопически или рентгенологически выявленным инфильтратом. Хотя дисплазия при ЯК выражена слабее, чем при инвазивной карциноме, развившейся на фоне колита, гистологически их трудно различить, за исключением самого факта инвазии, а их макроскопические признаки также могут быть сходны. Дисплазию можно обнаружить в участках слизистой оболоч-

ки, внешне не отличимых от других участков, типичных для хронического ЯК. Утолщение стенки кишки и сужение её обычно не наблюдается при предраке, однако исследование послеоперационного материала выявляет возвышенные и ригидные участки, выступающие на фоне атрофичной «непредраковой» слизистой. Можно видеть полиповидные разрастания, но макроскопически отличить неопластический процесс от образования полипов сложно. Диагностическая ценность выявления дисплазии, как достоверного признака рака, может быть снижена ошибкой при биопсии, активностью болезни и характером атипии, вызванной тяжелым воспалением [10].

Распознавание РТК, развивающегося на фоне ЯК, осложняется тем, что клинически опухоль протекает под маской колита и не проявляется патогномичными симптомами. Признано, что при ЯК раку предшествует дисплазия, и это служит обоснованием для регулярных обследований с применением колоноскопии с множественной биопсией (как минимум 1 раз в год), особенно у лиц с 10-летним и более анамнезом ЯК. Прогноз для пациентов с РТК, осложняющим ЯК, в целом рассматривается как худший, чем при спорадическом РТК.

Целью данной работы явилось изучить особенности развития и течения РТК у пациентов с ЯК.

В исследование включены 65 пациентов (2,06%) из 3154 больных ЯК, у которых был установлен диагноз РТК, находившихся на лечении в ФГБУ ГНЦ колопроктологии с 1981 по 2010 гг.

### Результаты и их обсуждение

В группу пациентов с РТК на фоне ЯК вошли 28 (43,07%) мужчин и 37 (56,93%) женщин, в возрасте от 19 до 81 года, средний возраст составил  $46,7 \pm 14,13$  лет: в возрасте от 10–19 лет – 1 (1,53%) пациент, 20–29 лет – 10 (15,4%) больных, 30–39 лет – 17 (26,2%) пациентов, 40–49 лет – 12 (18,5%) больных, 50 лет и старше 25 (38,5%) пациентов.

Мы проанализировали данные анамнеза у пациентов этой группы, диагноз ЯК установлен в возрасте: до 10 лет у 5 (7,69%) пациентов, от 10–19 лет – у 16 (24,61%) больных, 20–29 лет у 27 (41,53%) пациентов, 30–39 лет у 4 (6,15%) пациентов, 40–49 лет у 6 (9,23%) больных, от 50 лет и старше – у 7 (10,76%) пациентов (рис. 1). Очевидно, что диагноз ЯК преимущественно установлен в возрастной группе 20–29 лет.

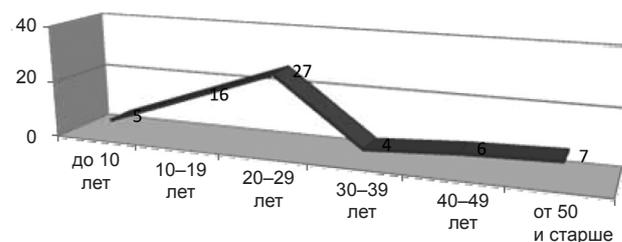


Рис. 1. Возраст установления диагноза ЯК

Средний возраст пациентов на момент установления диагноза ЯК составил  $29,4 \pm 15,61$  лет.

Длительность анамнеза ЯК на момент выявления РТК составила: до 5 лет – 6 (9,23%) пациента, 6–10 лет – 10 (15,38%) больных, 11–15 лет – 18 (27,69%), 16–20 лет – 9 (13,84%), 21–25 лет – 6 (9,23%), 26–30 лет – 14 (21,53%), 31–35 лет – 2 (5,12%). Средняя продолжительность ЯК до момента диагностики РТК составила 17,3 лет.

Анализ длительности течения ЯК позволил нам выделить два пика, в которых отмечается увеличение частоты возникновения РТК на фоне ЯК: это относится к пациентам с длительностью анамнеза 11–15 лет от момента начала заболевания – эти пациенты составили 27,69% (18 больных), а так же с длительностью анамнеза 26–30 лет – эти пациенты составили 21,53% (14 больных) (рис. 2).

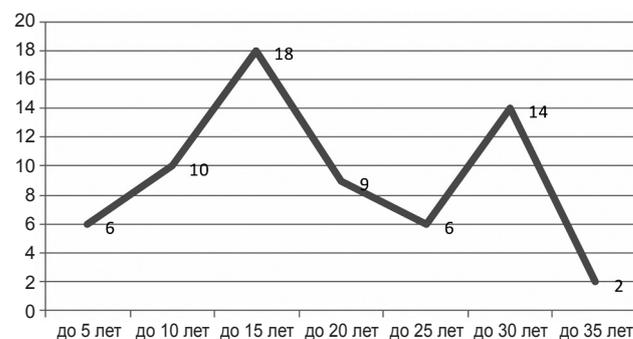


Рис. 2. Зависимость заболевания РТК от длительности ЯК

При исследовании характера течения заболевания выяснилось, что среди наших пациентов ЯК носил хронический непрерывный характер течения – у 16 (24,61%) больных, а хроническое рецидивирующее течение – у 49 (75,38%) пациентов.

Анализируя протяженность поражения, было выявлено, что левостороннее поражение было у 8 (12,3%), проктит – у 8 (12,3%) больных, тотальное поражение толстой кишки у 49 (75,38%) пациентов.

Во всех случаях опухоль носила злокачественный характер с локализацией: у 30 (46,15%) пациентов в прямой кишке, у 8 (12,3%) – в слепой кишке, у 13 (20%) больных – в сигмовидной кишке, у 4 (6,15%) пациентов – в восходящей ободочной, левом изгибе и нисходящей ободочной кишке соответственно. У 1 (1,53%) пациента РТК локализовался в правом изгибе и у 1 (1,53%) в поперечной ободочной кишке (рис. 3).

У 12 пациентов (18,46%) РТК носил характер первично-множественного процесса, с выявлением до 5 опухолей в различных отделах толстой кишки (табл.).

Очевидно, что РТК чаще всего развивался в прямой кишке (46,2% пациентов). При этом при изучении локализации опухоли в прямой кишке выявлено, что в верхнеампулярном отделе она определялась у 10 больных (15,4%), в среднеампулярном отделе – у 10 пациентов (15,4%) и в нижнеампулярном отделе – также у 10 пациентов (15,4%).

По данным патогистологических исследований удаленного препарата, нами были получены следующие результаты: в 7 (10,76 %) случаях признаков дисплазии эпителия не выявлено, в 24 (36,92%) случаях из 65 наблюдалась умеренная дисплазия эпителия кишки, в 34 (52,3%) – значительная дисплазия. Таким образом, можно сказать, что наличие диспла-

зии эпителия кишки у пациентов с ЯК является предрасполагающим фактором для развития РТК и требует более активного наблюдения в данной группе пациентов.

У 32 (49%) больных структура опухоли носила характер умереннодифференцированной аденокарциномы, по 7 (10,76%) больных имели слизистую и малодифференцированную аденокарциному, 6 (9,23%) – тубулярно ворсинчатую аденому, 9 (13,83%) – хорошо дифференцированную аденокарциному и 4 (6,15%) – перстневидно-клеточный рак.

По классификации TNM опухоль в стадии Т4 выявлена у 48 (73,84%) пациентов, Т3 – у 15 (23,07%), Т2 – у 2 (3,07%); N0 – у 56 (86,15%), N+ у 9 (13,84%) больных. У 6 (6,23%) пациентов выявлены отдаленные метастазы.

Таким образом, в подавляющем большинстве опухоль была в стадии Т4. Это, возможно, связано с более агрессивным ростом раковых клеток на фоне хронического воспаления, нежели у пациентов без ВЗК.

В большинстве случаев 42 (64,6%) выполнено оперативное вмешательство в объёме колэктомии с брюшно-анальной резекцией прямой кишки или с резекцией прямой кишки по типу операции Гартмана и формированием илеостомы по Бруку. В 10 (15,4%) наблюдениях произведена колэктомия с брюшно-промежностной экстирпацией прямой кишки (преимуществен-

### Локализация опухоли при первично-множественном процессе

Кол-во пациентов	Локализация опухоли				
	Восходящая ободочная кишка	Правый изгиб ободочной кишки	Поперечно-ободочная кишка	Сигмовидная кишка	Прямая кишка
1	Нисходящая ободочная кишка	Прямая кишка			
1	Слепая кишка	Восходящая ободочная кишка			
1	Поперечно-ободочная кишка	Нисходящая ободочная кишка	Прямая кишка		
1	Слепая кишка	Сигмовидная кишка			
1	Восходящая ободочная кишка	Прямая кишка			
4	Сигмовидная кишка	Прямая кишка			
1	Восходящая ободочная кишка	Поперечно-ободочная кишка			
1	Поперечно-ободочная кишка	Сигмовидная кишка			

но, в связи с локализацией опухоли в нижне-ампулярном отделе прямой кишки). Также в 10 (15,4%) случаях выполнялась субтотальная резекция ободочной кишки, у 3 (4,6%) больных в последние три года выполнена колпроктэктомия с формированием J-образного тонкокишечного резервуара и наданального илеоректального анастомоза.

Летальность в ближайшем послеоперационном периоде составила 4,6% (3 пациента).

Выживаемость в течение 1 года после операции составила 100%, в течение 5 лет – 76,9% (50 больных).

Таким образом, риск развития РТК, по-видимому, напрямую зависит от продолжительности воспалительного процесса в кишке, экспоненциально возрастая после 10 лет течения болезни. Сочетанное влияние продолжительности болезни и протяженности ЯК в кишке повышает вероятность развития РТК в несколько раз.

Одним из основных моментов, на который следует обратить внимание, является наличие дисплазии. По всей видимости, ее обнаружение должно заставить врача с большей тщательностью проводить эндоскопическое и другие методы диагностики (определение опухолевых маркеров), либо ставить вопрос о более раннем хирургическом лечении.

### Литература

1. *Brostrom, O.* The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis. An epidemiologic study / O. Brostrom [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 1987. – Vol. 22. – P. 1193–1199.

2. *Biancone, L.* Основанный на доказательствах Европейский консенсус по лечению язвенного колита: особые ситуации / L. Biancone. – 2008. – С. 93–97.

3. *Eaden, J.A.* The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis / J.A. Eaden [et al.] // Gut. – 2001. – Vol. 48. – P. 526–535.

4. *Gyde, S.* Screening of colorectal cancer in ulcerative colitis: dubious benefits and high costs / S. Gyde // Gut. – 1990. – Vol. 31. – P. 1089.

5. *Jayaram, H.* Increased colorectal neoplasia in chronic ulcerative colitis complicated by primary sclerosing cholangitis: fact or fiction? / H. Jayaram [et al.] // Gut. – 2001. – Vol. 48. – P. 430–34.

6. *Morson, B.* Rectal biopsy as an aid to cancer control in ulcerative colitis / B. Morson, L.S.C. Pang // Gut. – 1967. – Vol. 8. – P. 423–434.

7. *Riddell, R.H.* The precarcinomatous lesions of ulcerative colitis / R.H. Riddell ; edited by J.H. Yardley, B.C. Morson, M.R. Abell // The Gastrointestinal Tract. – Baltimore : Williams and Wilkins, 1977. – P. 109–123, .

8. *Riddell, R.H.* International cooperative study of epithelial dysplasia in ulcerative colitis (UC) / R.H. Riddell [et al.] // Human Pathology. (in press).

9. *Schlippert, W.* Multiple adenocarcinomas and premalignant changes in «backwash» ileitis / W. Schlippert [et al.] // American Journal of Medicine. – 1979. – Vol. 66. – P. 879–882.

10. *Shelton, A.* Retrospective review of colorectal cancer in ulcerative colitis at a tertiary center / A. Shelton [et al.] // Arch. Surg. – 1996. – Vol. 131. – P. 806.

11. *Thomas, T.* Cancer risk of low-grade dysplasia in chronic ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis / T. Thomas [et al.] // Alimentary Pharmacology and Therapeutic. – 2007. – Vol. 25. – P. 657–668.

12. *Бейлис, Т.М.* Риск развития рака толстой кишки при язвенном колите / Т.М. Бейлис, Д.Х. Ярдли // Гастроэнтерология. – М. : Медицина, 1988. – Т. 3. – С. 111–129.

*К.В. Болихов*

*e-mail: bolikhov@yandex.ru*