

*Т.Г. Опенко, О.В. Решетников, С.А. Курилович, И.О. Светлова, А.В. Белковец*

## **Колоректальный рак: тенденции за четверть века в Новосибирске, возможности раннего выявления и профилактика**

ФГБУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины»  
Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Новосибирск, Россия

По данным регистра рака в Новосибирске за период 1988–2012 гг. изучены показатели заболеваемости и смертности от рака толстой и прямой кишки. Показатели для рака прямой кишки несколько снизились, однако аналогичные показатели для рака толстой кишки остаются стабильно высокими. При этом доля выявления колоректального рака в III–IV клинической стадии уменьшилась на треть. Мужчины подвержены колоректальному раку чаще, чем женщины, особенно в старших возрастных группах, при этом существуют различия между раком толстой и прямой кишки. Авторы обсуждают возможности контроля над заболеваемостью колоректальным раком. В настоящее время оптимальным является скрининг, который включает неинвазивный анализ фекальных образцов и колоноскопию, позволяющие своевременно диагностировать предраковые состояния толстой кишки и ранний рак.

**Ключевые слова:** заболеваемость, колоректальный рак, смертность, профилактика, регистр рака.

В настоящее время рак толстой кишки (ободочной и прямой) рассматривается совместно, и практически всегда применяют термин «колоректальный рак». Колоректальный рак (КРР) является патологией с высоким уровнем заболеваемости, поражающей приблизительно 1,2 млн пациентов по всему миру ежегодно, и составляющей почти 10% от всех случаев рака [3, 10].

Болезнь чаще встречается у мужчин и женщин в возрасте 55–85 лет; эта возрастная группа составляет примерно 80% пациентов. Общие факторы риска включают избыточную массу тела, малоподвижный образ жизни, а также наличие родственников первой степени родства с КРР [11].

Большинство спорадических случаев КРР, как полагают, возникают из колоректальной аденомы, некоторые из которых могут прогрессировать от ранней к метapлазированной аденоме и далее в инвазивный рак. По данным эпидемиологических исследований, при-

мерно 2,6–5,6% аденом за год прогрессируют в инвазивный КРР.

По имеющимся данным КРР является третьим наиболее распространенным видом рака и четвертой наиболее распространенной причиной онкологической смертности. Заболеваемость КРР резко увеличивается с возрастом, что характерно для многих других хронических заболеваний. В связи со старением населения доля пожилых больных раком увеличивается. Возникают новые задачи в лечении этих пациентов, такие как необходимость терапии сопутствующих заболеваний, физиологическая и функциональная некомпетентность у стареющих пациентов, что может создать значительные проблемы для здравоохранения в будущем [10].

Согласно базе данных Globocan Международного агентства по изучению рака (IARC) в 2002 г. заболеваемость КРР в мире составила 550 000, а смертность — 278 000 случаев среди мужчин и соответственно 473 000 и 255 000 случаев среди женщин. В 2002 году частота КРР составила 9,4% всех случаев рака в мире у лиц обоего пола. Чаще всего он регистрируется в Северной Америке, Австралии, Новой Зеландии и в различных частях Европы. Вследствие этого КРР рассматривается как болезнь западного образа жизни [12, 15]. У японцев, эмигрировавших в США, риск КРР в 3–4 раза выше, чем у их братьев и сестер, живущих в Японии [5]. Заболеваемость КРР также существенно отличается в группах различной расовой и этнической принадлежности в многонациональных странах. В России за 2012 г. диагностировано 27164 новых случаев КРР, а 17369 человек умерли от этого заболевания, и относительные показатели заболеваемости и смертности от КРР имеют тенденцию к ежегодному увеличению [1].

Наблюдаются разительные различия в заболеваемости КРР в разных регионах мира: стандартизованные по возрасту показатели на 100 тыс. у мужчин составили 48–51 в США, Канаде, Франции, Италии и Японии и 3–7 в Алжире, Индии, Таиланде и Бразилии [5]. Однако, нельзя исключить, что система учета случаев рака в развитых странах позволяет выявить

большее количество заболевших, чем в странах с меньшим уровнем социально-экономического развития.

В Европе стандартизированный по возрасту уровень смертности от КРР уменьшается в большинстве стран Северной и Центральной Европы, но увеличивается в восточных и южных регионах. В последние годы тенденции смертности от КРР систематически оказываются более благоприятными для женщин, чем для мужчин [15].

КРР характеризуется достаточно долгой пре-клинической стадией, в течение которой происходит прогрессирование аденомы в инвазивный рак, и переход от ранней стадии к развернутой картине болезни занимает много времени. Всё это делает КРР подходящим объектом для популяционного скрининга. Для скрининга используются различные методы — от неинвазивного анализа экскрементов и крови до различных способов визуализации. Скрининговая колоноскопия позволяет определить в семь раз больше пациентов с доклиническими формами КРР, чем диагностика по обращаемости с жалобами [11].

### Факторы риска

Классическая концепция факторов риска КРР, основанная на увеличенном потреблении жиров, белков и мяса и сниженном потреблении фруктов и овощей, в настоящее время является спорной. Существует предположение, что особенности диеты и другие возможные этиологические факторы реализуются через изменения содержания триглицеридов и / или глюкозы в плазме. Таким образом, возникают перспективы для первичной профилактики, хотя трудно понять, как успешно добиться таких масштабных изменений в рационе питания у больших групп населения.

Красное или обработанное мясо, особенно приготовленное при высоких температурах, должно быть ограничено и может быть заменено белым мясом и рыбой. Диеты с высоким содержанием омега-3 жирных кислот, пищевых волокон, фолатов, витамина D, кальция и полифенолов могут защитить от рака прямой кишки и формирования колоректальной аденомы. В отношении таких ингредиентов пищи, как селен, цинк, кофе, необходимы дальнейшие доказательства их профилактического влияния. Роль пробиотиков и пребиотиков не совсем ясна, но в исследованиях *in vitro* и *in vivo* подтверждается возможная защитная роль микрофлоры кишечника в колоректальном канцерогенезе [13]. Некоторые данные убедительно указывают на существование ассоциации между курением си-

гарет и повышенным риском как аденоматозных полипов, так и рака прямой кишки [5].

Доказано, что физическая активность, соответствующая ходьбе 4 часа в неделю, уменьшает риск рака толстой кишки (РТК) у женщин в 1,6 раза, а проксимальной части толстой кишки — в 2 раза. В возрасте старше 45 лет это справедливо и для мужчин [5]. У женщин с индексом массы тела более 29 кг/м<sup>2</sup> относительный риск РТК составляет 1,45 по сравнению с более худыми женщинами. Это позволяет считать увеличение физической активности и хорошее состояние мышечной массы профилактическими факторами снижения риска [5].

КРР обычно требует интенсивного лечения, что вызывает значительные проблемы для пациента, повышает риск осложнений и стоимость медицинской помощи. Несмотря на успехи в лечении, 40-50% пациентов с КРР в конце концов умирают от метастатического процесса.

К сожалению, данные описательных эпидемиологических исследований не позволяют выявить факторы риска большинства случаев КРР. Во многом такая ситуация связана с трудностями методологического характера: многие научные данные свидетельствуют о принципиально разных механизмах канцерогенеза в разных отделах толстой кишки.

Необходимо выделение в независимую нозологическую группу новообразований прямой кишки, однако трудности диагностики и регистрации КРР приводят к тому, что большинство медицинских организаций не ведут раздельного учёта заболеваемости для разных отделов толстой кишки. Неудивительно, что подобный «смешанный» характер статистики является важным препятствием при поиске факторов риска развития КРР [2, 5].

**Цель исследования:** по данным популяционного регистра рака за 1988-2012 гг. изучить заболеваемость КРР в Новосибирске и дать оценку возможностям ранней диагностики КРР и предраковых заболеваний.

**Материалы и методы исследования:** Источник данных о КРР — популяционный регистр рака НИИ терапии и профилактической медицины СО РАМН (1988-2012 гг.), охватывающий территорию двух типичных районов Новосибирска (345000 жителей).

Регистр рака формируется по официальным документам: извещениям о впервые выявленных случаях ЗНО (ф.№281), контрольным картам диспансерного наблюдения (ф.№030-6/у), записям в журналах учета диспансерных больных, врачебным свидетельствам о смерти (ф.№106/у-84). Регистр включает все впервые выявленные случаи ЗНО на изучаемой территории. На момент проведения исследования в регистре рака содержалось 30320 записей за 25 лет наблюдения. В анализ включены все ЗНО с кодами по МКБ-10 C00-C96, кроме случаев базальноклеточного рака кожи. Выполнен расчет структуры

онкологической заболеваемости по 5-летним интервалам, определен вклад КРР, рака толстой кишки (РТК) и рака прямой кишки (РПК), рассчитан средний возраст и стадии выявления этих опухолей, их динамика, рассчитаны относительные показатели заболеваемости, смертности. Результаты экстраполированы на всю популяцию Новосибирска (1,5 млн жителей).

Статистические расчеты выполнены с использованием пакета прикладных программ SPSS, версия 11.5.

### Результаты исследования и обсуждение

В регистре рака найдено 3535 записей о впервые выявленных случаях КРР (11,6% в структуре всех ЗНО), из них РТК составил 2037 случаев (6,7%) и РПК — 1498 случаев (4,9%). Из них мужчин — 43%, женщин — 57%. Морфологическая верификация диагноза КРР проводилась в 58% в период 2000-2012 гг. (все ЗНО — 82,3%).

Вклад КРР в заболеваемость ЗНО за изучаемый период изменился. В 1988-1992 гг. у мужчин доля КРР составила 10,7%, а в 2008-2012 гг. увеличилась до 13,8%,  $p=0,002$ , у женщин не изменилась — 13,9% и 14,9%,  $p=0,261$ . В то же время, доля РТК значительно увеличилась: у мужчин с 5,3% до 7,2%,  $p=0,006$ , у женщин с 7,2% до 9,2%,  $p=0,006$ , а РПК менялась незначительно: у мужчин — 5,4% и 6,6%,  $p=0,070$  (тенденция к увеличению), у женщин — 6,7% и 5,8%,  $p=0,140$ .

В РФ и в Европе происходило то же самое: увеличился вклад РТК (оба пола) и РПК у мужчин в 1999–2009 гг., уменьшился вклад РПК у женщин [1, 7].

Средний возраст выявления КРР у мужчин составил 65 лет, у женщин 66,5 лет, в том числе РТК — соответственно 65 и 67 лет, РПК — 65 и 65,6 лет. За два с половиной десятилетия наметилась тенденция к увеличению возраста клинических проявлений КРР почти на 2 года: у мужчин — с 64,7 лет в 1988–92 гг. до 66,5

лет в 2008–12 гг. ( $p=0,000$ ), у женщин — с 65,4 до 67,2 лет ( $p=0,029$ ). При этом возраст выявления РТК увеличился более существенно: у мужчин — с 64,3 до 67,9 лет ( $p=0,007$ ), у женщин — с 65,8 до 68,2 ( $p=0,029$ ); а возраст выявления РПК не изменился: у мужчин — в те же годы 65,0 и 64,9 лет ( $p=0,972$ ), у женщин — в 66,5 и 65,6 лет ( $p=0,499$ ).

Увеличение возраста может быть связано как с более поздним выявлением КРР (качество диагностики), так и с тем, что спонтанные опухоли стали развиваться в более позднем возрасте (качество жизни). В рамках регистра рака есть возможность анализа запущенности по клиническим стадиям на момент выявления опухоли. Поскольку в период с 1988 по 1997 гг. клиническая стадия (как и стадия по системе TNM) в регистре рака не фиксировалась, проанализированы годы с 1998-2012 с разбивкой на 3-летние периоды (рис. 1).

В целом, частота выявления КРР на стадиях I–II увеличилась, а в III и IV — уменьшилась,  $p<0,05$  (рис. 1). Выполненный нами для проверки достоверности данных расчет среднего возраста выявления КРР (и РТК, РПК) по стадиям показал, что в более распространенных стадиях рака и возраст выше. Тогда логично предположение, что увеличение вклада лиц с I и II стадией КРР приведет к снижению среднего возраста выявления опухоли. Однако наблюдается его увеличение.

Это можно интерпретировать как проявление того, что КРР действительно стал возникать позже. Мы предполагаем, что к этому привели произошедшие за четверть века изменения в образе жизни. По нашим данным, в настоящее время относительный риск (ОР) выявления КРР в III–IV клинической стадии в 1,6 раза ниже, чем в I–II ( $p=0,002$ ).

Выполнен расчёт относительных показателей заболеваемости КРР (табл. 1–2).

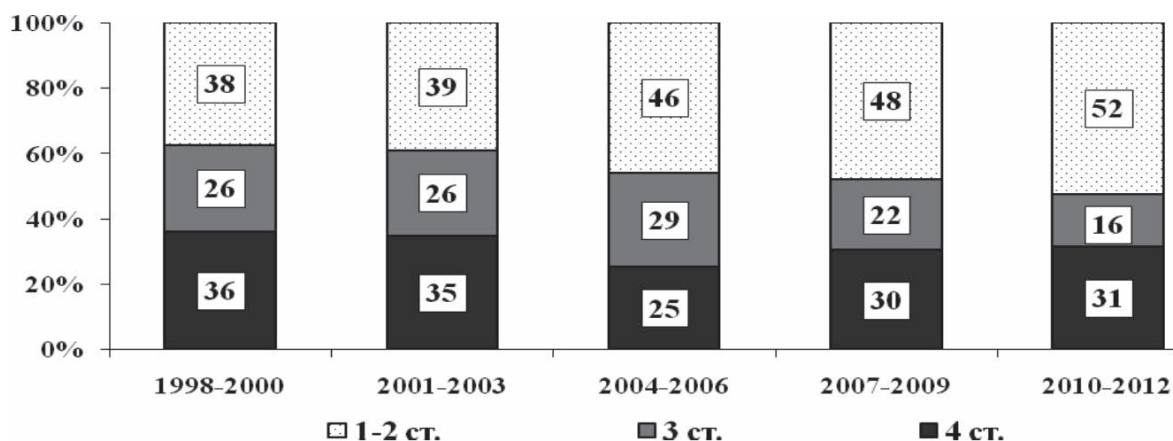


Рис. 1. Распределение случаев КРР по клиническим стадиям, 1998-2012 гг., оба пола

**Таблица 1**  
Тенденции показателей заболеваемости КРР  
в Новосибирске, 1988-2012 гг., на 100 тыс. жителей,  
мировой стандарт, мужчины

| Годы      | РТК  | РПК  | Все ЗНО |
|-----------|------|------|---------|
| 1988-1992 | 19,6 | 20,9 | 378,0   |
| 1993-1997 | 20,5 | 14,6 | 346,9   |
| 1998-2002 | 19,0 | 17,5 | 320,2   |
| 2003-2007 | 21,6 | 16,9 | 307,2   |
| 2008-2012 | 20,5 | 19,0 | 303,8   |
| Δ, в %    | +4,6 | -9,1 | -19,6   |

У мужчин заболеваемость РТК увеличивается, РПК снижается. Учитывая большую протяженность периода наблюдения, эти изменения можно назвать незначительными. Это происходит на фоне существенного снижения заболеваемости ЗНО в целом (расчёты выполнены без учёта базальноклеточного рака кожи) (табл. 1).

**Таблица 2**  
Тенденции показателей заболеваемости КРР  
в Новосибирске, 1988-2012 гг., на 100 тыс. жителей,  
мировой стандарт, женщины

| Годы      | РТК   | РПК  | Все ЗНО |
|-----------|-------|------|---------|
| 1988-1992 | 14,7  | 13,6 | 231,0   |
| 1993-1997 | 14,8  | 11,1 | 212,6   |
| 1998-2002 | 17,5  | 11,2 | 218,2   |
| 2003-2007 | 18,5  | 9,6  | 214,3   |
| 2008-2012 | 21,5  | 14,3 | 270,6   |
| Δ, в %    | +46,3 | +5,1 | +17,1   |

У женщин заболеваемость РТК значительно увеличилась и достигла уровня у мужчин. Заболеваемость РПК увеличилась, но несущественно и остается значительно более низкой, чем у мужчин. Заметно выросла у женщин заболеваемость ЗНО в целом (без учета базалиом).

Возможно, что устойчивое мнение о постоянном росте заболеваемости ЗНО в популяции устарело и подлежит пересмотру для лиц мужского пола, но остается более чем справедливым для женщин.

По имеющимся в ФГБУ НИИ терапии и профилактической медицины СО РАМН данным, собранным из других источников (популяционный регистр общей смертности, руководитель к.м.н. С.Н.Богатырев), выполнена оценка показателей смертности от КРР. В изучаемый период наблюдалась определенная динамика смертности от РТК (мужчины — снижение с 13 на 100000 человек в 1988-92 гг. до 11/100000 в 2008-12 гг., женщины — некоторое увеличение с 8/100000 до 9/100000 соответственно) и смертности от РПК (мужчины — 11/100000 и 8/100000, женщины — 7/100000 и 4/100000). Из этого следует, что рост показателей заболеваемости КРР не только не сопровождался пропорциональным ростом показателей смертности, но, наоборот, их снижением.

Рассчитаны показатели заболеваемости КРР по четырем возрастным группам (до 45 лет, 45-59 лет, 60-74 лет, 75 лет и старше) и соотношение показателей у мужчин и женщин (рис. 2).

В возрасте до 45 лет, когда выявляются преимущественно генетически обусловленные случаи, показатели заболеваемости КРР у женщин несколько выше, чем у мужчин, а в 45-59 лет — показатели одинаковы. У лиц старше 60 лет и, особенно, после 75 лет заболеваемость у мужчин увеличивается гораздо быстрее, чем у женщин. Это одинаково справедливо для РТК и РПК.

## Скрининг КРР

Текущие скрининговые тесты КРР используются в качестве инструментов раннего выявления или инструментов профилактики рака. Ранние способы обнаружения неоплазий кишечника включают тесты на скрытую кровь (FOBTs) и фекальные иммунохимические тесты (FITs) — неинвазивные и недорогие аналитические системы для обнаружения микроскопического количества крови в фекалиях, появление которой характерно для значительной части продвинутых аденом и большинства видов рака.

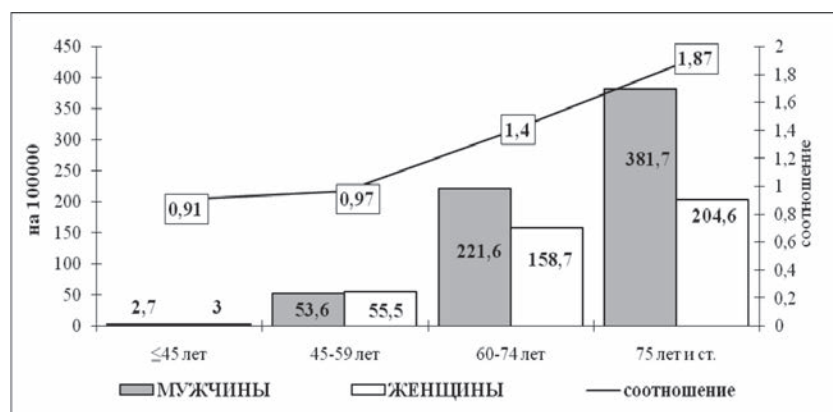


Рис.2. Показатели заболеваемости КРР по возрастным группам (на 100000 жителей, мировой стандарт) и их соотношение между показателями у мужчин и женщин

Эти тесты предназначены для выявления компонентов молекулы гемоглобина: гема (FOBTs) или человеческого глобина (FITs) [6]. Пациенты с положительными результатами тестов на скрытую кровь в кале, как правило, направляются на эндоскопическое исследование, которое классифицируется как инструмент профилактики рака. Ректороманоскопия и колоноскопия являются инвазивными и дорогостоящими процедурами, но способствуют раннему выявлению аденом и КРР [11].

Для выявления скрытой крови в кале наиболее часто используется гваяковая проба Вебера. Гваяковая смола меняет свой цвет в присутствии пероксидазы гема, однако это свойство смолы приводит к тому, что она вступает в реакцию и с другими пероксидазами, которые могут присутствовать в каловых массах — такими как пероксидазы овощей, фруктов и красного мяса. Вследствие этого необходимо соблюдение определенной диеты перед тестированием во избежание ложно-положительных результатов.

Кроме этой имеется еще несколько проблем, связанных с проведением анализа кала на скрытую кровь (АКСК) при скрининге колоректального рака. Чувствительность этого теста достигает всего 50-60% при однократном его проведении, в то же время она может достичь 90%, если исследование проводится один раз в 1-2 года в течение длительного периода. Хотя чувствительность теста можно увеличить за счет регидратации, это приводит к столь значительной вариабельности результатов анализа, что делает его неприемлемым для проведения скрининга. Низкая чувствительность метода приводит и к получению большого количества ложно-отрицательных результатов и появлению эффекта «ложного благополучия». Большое количество случаев «выявления» скрытой крови в каловых массах оказывается ложно-положительным, что ведет к последующему направлению пациентов на ненужные им обследования, обычно — колоноскопию. Другой проблемой проведения скрининга с использованием АКСК считается то, что для его эффективности требуется согласие и активное участие обследуемого лица при проведении повторных исследований в течение многих лет.

Существует ряд проблем, связанных с проведением АКСК. Так, часто используемая гваяковая проба Вебера, в основе которой лежит изменение цвета гваяковой смолы в присутствии пероксидазы гема, требует соблюдения строгой диеты, так как присутствие в фекалиях пероксидаз овощей, фруктов и красного мяса может приводить к ложно-положительным результатам с последующим направлением пациентов на ненужные им обследования. С другой стороны,

низкая чувствительность метода с большим количеством ложно-отрицательных результатов может приводить к появлению эффекта «ложного благополучия». Чувствительность теста составляет всего 50–60% при однократном проведении и 90% — при многократном повторении на протяжении некоторого времени. Трудоёмкость подготовки и необходимость повторных проб ограничивает использование АКСК в скрининге, поскольку требуется регулярное активное участие обследуемого лица в течение многих лет [8].

Анализ кала на скрытую кровь с использованием гваяковой пробы Вебера в настоящее время во многих странах заменяется иммунохимическими анализами кала (ИАК или ИАКСК), при проведении которых для определения гемоглобина используются чувствительные и специфичные методы. Проведение таких исследований позволяет устранить необходимость соблюдения диеты. Удобство проведения этих анализов для обследуемых различно, большая часть из них вполне комфортна и обследуемые легко соглашаются на их проведение. Приемлемый минимальный уровень чувствительности для иммунохимических анализов кала, при котором они смогут быть широко использованы, еще изучается.

При сравнении «стоимость — эффективность» преимущества демонстрирует гибридный скрининг, когда в возрасте 50–65 лет ежегодно выполняется FIT, а в 66 лет — колоноскопия. Считается, что такая стратегия улучшает комплаентность для молодого возраста и уменьшает число осложнений при колоноскопии в пожилом возрасте. За 30-летний период в Калифорнии с использованием гибридного скрининга достигнуто снижение КРР на 72%! [9].

### Молекулярные маркеры

Детекция измененных молекул нуклеиновых кислот и белковых биомаркеров в образцах кала были широко изучены в качестве инструментов скрининга КРР и предраковых состояний. В отличие от FOBT скрининга, выявляющего прерывистую утечку крови, эти молекулярные маркеры непосредственно отражают процессы отшелушивания опухолевых клеток и секрецию аномальных гликопротеинов слизи при КРР. Например, ДНК-тесты основаны на анализе метилирования и мутаций и микросателлитной нестабильности. Отдельные тесты могут использовать один или несколько ДНК-маркеров для оптимизации эффективности. Так, в серии «случай-контроль», включившей 252 пациентов с КРР, 133 с аденомой  $\geq 1$  см в диаметре и 293 лиц с нормальной колоноскопией, при исполь-

зовании наиболее эффективных тестов с акцентом на четыре метилированных гена (*NDRG4*, *BMP3*, *VIM* и *TFP12*), мутантной формы *KRAS* и  $\alpha$ -актина гена *ACTA1* в качестве эталона чувствительность и специфичность оказались для обнаружения рака > 85% и чувствительность > 50% для крупных аденом [4].

В настоящее время проводятся многоцентровые скрининговые исследования с использованием нескольких методов. Так, РНК-маркеры, в том числе MMP7 (кодирующий матричную металлопротеиназу 7, также известную как матрилизин) и PTGS2 (кодирующей простагландин G/H синтазу2) были оценены в исследованиях случай-контроль, отдельно или в сочетании друг с другом, на основе предположения, что экспрессия этих маркеров различается в клетках опухоли и в нормальной слизистой. Белковые маркеры, такие как кальпротектин (кальций-связанный и цинк-связанный нейтрофильный цитозольный белок) и карциноэмбриональный антиген оказались недостаточно чувствительны для адекватного обнаружения КРР по сравнению с фекальным иммунохимическим тестом (FIT). Однако, карциноэмбриональный антиген используется для мониторинга пациентов с КРР во время лечения и дальнейшего наблюдения.

Сывороточные маркеры также могут быть использованы для неинвазивного обнаружения КРР. В этих тестах акцент делается на выявлении метилированной ДНК. Например, метилированный septin-9 (*SEPT9*) привлек особое внимание, поскольку степень метилирования этого гена существенно отличается в нормальных и раковых тканях. Для измерения уровня SEPT9 в сыворотке, должны быть выполнены отбор проб плазмы, выделение ДНК и ПЦР-анализ. До сих пор сывороточные тесты продемонстрировали ограниченную чувствительность для обнаружения подозрительной аденомы.

В основе наследственных форм КРР лежат нарушения APC гена с изменением последовательности нуклеотидов и экспрессии гена. В результате этих изменений возникают опухоли с хромосомной нестабильностью, потерей аллелей и как следствие патогенетическими нарушениями. Частично те же изменения происходят и у пациентов со спорадическими формами КРР.

В случае ННКР задействованы несколько генов (*hMLH1*, *hMSH2*, *hMSH3*, *hMSH6*, *hPMS2*). Все они отвечают за «мismatch» репарацию ДНК, а их инактивация проявляется микросателлитной нестабильностью.

Около половины случаев КРР сопровождаются мутациями в гене *KRAS*, приводящими к инициации митогенного сигнала с последующим неконтролируемым делением стволовых клеток кишечного эпителия.

К супрессорным генам, вовлеченным в развитие КРР, относится ген p53, занимающий 20 Кб геномной ДНК, локализованный на коротком плече 17 хромосомы, содержащий 11 экзонов и кодирующий белок, который играет критическую роль в транскрипции ДНК, регуляции клеточного цикла, при сильном стрессовом сигнале — запуске апоптоза, а также в подавлении опухолевого роста [16].

Функция p53 гена чаще всего страдает из-за потери гетерозиготности и мутации. Такого рода изменения ведут к потере белком p53 функции супрессора опухоли, что приводит к развитию и прогрессированию опухолей разных локализаций у человека, в том числе КРР.

В основе чаще встречаемого в популяции спорадического КРР лежат молекулярные механизмы, сходные с изменениями, свойственными для редких наследственных синдромов. Множественные генетические и эпигенетические изменения в онкогенах, генах-супрессорах опухолей, регуляторах клеточного цикла, адгезивных молекулах, генах репарации ДНК, а также генетическая нестабильность и активация теломераз вовлечены в многоступенчатый процесс канцерогенеза. Нестабильность генома является ключевым механизмом возникновения большинства случаев КРР с частым обнаружением хромосомной нестабильности или нестабильности микросателлитов.

Важно отметить, что эти экспериментальные методы подвергаются оценке в исследованиях случай-контроль. Хотя этот дизайн достаточен для установления доказательства концепции и выбора наиболее перспективных сочетаний маркеров, эффективность молекулярных маркеров по-прежнему требует дальнейшей оценки в популяционном скрининге. Такие исследования ведутся для некоторых тестов, таких как тест SEPT9. Только крупные проспективные исследования на основе больших групп населения могут обеспечить достоверную информацию о надежности теста (забор крови или образцов кала влияют на полезность теста) [11].

Практическое руководство Всемирного гастроэнтерологического общества (ВГО) и Международного союза по профилактике рака пищеварительной системы (2008) декларирует [15]:

**Рекомендации по проведению скрининга у лиц с повышенным риском КРР:**

- Лицам с семейным анамнезом колоректального рака или аденоматозными полипами

- Лицам, у которых имеются родственники первой степени (родители, братья или сестры, дети) с раком толстой кишки или аденоматозными полипами, выявленными до 60 лет или с двумя родственниками первой степени, у кото-

рых колоректальный рак был выявлен в любом возрасте, должно быть рекомендовано проведение колоноскопии, начиная с 40 лет, или же в возрасте на 10 лет меньшем того возраста, в котором было установлено наличие КРР у первого родственника в их семье, что бы ни наступило первым, и повторение этого исследования каждые 5 лет.

– Лицам с родственником первой степени родства, у которого КРР или аденоматозные полипы были выявлены, когда он или она были старше 60 лет, или с двумя родственниками второй степени родства с КРР, необходимо рекомендовать проведение скрининга по такой же методике, как и лицам со средним риском, но начиная с 40-летнего возраста.

– Лицам, имеющим одного родственника второй степени родства (бабушка или дедушка, тетя или дядя) или третьей степени (прадедушка или прабабушка, двоюродный брат или сестра) с КРР, должно быть рекомендовано проведение скрининга, как лицам со средней степенью риска.

• *Семейный аденоматозный полипоз (САП).*

– Лицам, имеющим генетически диагностированный семейный аденоматозный полипоз, либо у которых имеется риск развития САП, но которым генетическое тестирование не было выполнено или же проведение тестирования не представляется возможным, необходимо ежегодно проводить сигмоскопию с возраста 10-12 лет для того, чтобы вовремя установить возможное проявление генетической патологии. Результаты генетического тестирования должны быть особенно внимательно проанализированы у тех лиц, которые имеют родственников из группы риска. Генетическая консультация должна руководить процессом генетического обследования и обсуждением необходимости колостомии.

• *Наследственный неполипозный колоректальный рак (ННКР).*

– Лицам с генетически или клинически диагностированным наследственным неполипозным колоректальным раком или тем, у кого имеется повышенный риск развития ННКР, необходимо проводить колоноскопию каждые 1–2 года, начиная с возраста в 20–25 лет или же на 10 лет раньше самого молодого возраста, в котором был выявлен рак толстой кишки у любого члена семьи, что бы ни наступило раньше. Генетическое обследование для выявления ННКР должно быть проведено родственникам первой степени лиц с установленной наследственной дефектной репарацией генов мутаций. Это исследование также должно быть проведено и в тех случаях, когда характер семейной мутации еще не известен, но имеет место один из трех первых модифицированных критериев Bethesda.

– Лица, в анамнезе у которых имеются воспалительные заболевания кишечника, аденоматозный полипоз или колоректальный рак, в большей степени являются кандидатами для последующего врачебного наблюдения, чем для скрининга. В литературе опубликованы соответствующие руководства по методике проведения такого наблюдения.

Значительное снижение заболеваемости КРР (на 7,2% за 2008-2010 гг.) у лиц старше 65 лет достигнуто в США благодаря увеличению до 64% вовлеченности лиц этого возраста в скрининг с использованием колоноскопии [14]. Этот опыт достоин подражания и внедрения в нашей стране.

## Заключение

По данным популяционного регистра рака изучена заболеваемость колоректальным раком в Новосибирске за 25 лет. Найдено, что вклад рака толстой кишки в структуру онкологической заболеваемости увеличился, а вклад рака прямой кишки — не изменился. Впервые выявлено и доказано, что рак толстой кишки в новосибирской городской популяции в 2008–2012 гг. стал возникать в более позднем возрасте, чем в начале периода наблюдения (1988–1992 гг.). Выявлены различающиеся тенденции в заболеваемости РТК и РПК у мужчин и женщин.

Профилактика КРР целесообразна и должна проводиться на популяционном уровне методами скрининга, включающего неинвазивный анализ фекальных образцов и колоноскопию, позволяющие своевременно диагностировать предраковые состояния толстой кишки и ранний рак.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А.Герцена» Минздрава России, 2014. — 250 с.
2. Имянитов Е.Н. Клинико-молекулярные аспекты колоректального рака: этиопатогенез, профилактика, индивидуализация лечения // Практическая онкология. — 2005. — № 2. — С. 65–70.
3. Петерсон Б.Е. Онкология / М.: Медицина, 1980. — 448 с.
4. Ahlquist D.A., Zou H., Domanico M. et al. Next-generation stool DNA test accurately detects colorectal cancer and large adenomas // Gastroenterology. — 2012. — Vol. 142. — P. 248–256.
5. Boyle P., Leon M.E. Epidemiology of colorectal cancer // British Medical Bulletin. — 2002. — Vol. 64. — P. 1–25.
6. Burch J.A., Soares-Weiser K., St John D.J.B. et al. Diagnostic accuracy of faecal occult blood tests used in screening for colorectal cancer: a systematic review // J Med Screen. — 2007. — Vol. 14. — P. 132–137.

7. Cancer Incidence in Five Continents Vol. VIII, IARC Scientific Publication No. 155, Edited by D.M. Parkin, S.L. Whelan, J. Ferlay, L. Teppo and D.B. Thomas, 2013.
8. Davies R.J., Miller R., Coleman N. Colorectal cancer screening: prospects for molecular stool analysis // *Nat. Rev. Cancer*. — 2005. — Vol. 5. — P. 199-209.
9. Dinh T., Ladabaum U., Alperin P. et al. Health benefits and cost-effectiveness of a hybrid screening strategy for colorectal cancer // *Clin Gastroenterol Hepatol*. — 2013. — Vol. 11 (9). — P. 1158-1166.
10. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 // *Int J Cancer*. — 2010. — Vol. 127 (12). — P. 2893-2917.
11. Kuipers E.J., Risch T., Bretthauer M. Colorectal cancer screening — optimizing current strategies and new directions // *Nat Rev Clin Oncol*. — 2013. — 10 (3). — P. 130-142.
12. Levell N.J., Igali L., Wright K.A., Greenberg D.C. Basal cell carcinoma epidemiology in the UK: the elephant in the room // *Clin Exp Dermatol*. — 2013. — Vol. 38. — P. 367-369.
13. Pericleous M., Mandair D., Caplin M.E. Diet and supplements and their impact on colorectal cancer // *J Gastrointest Oncol*. — 2013. — Vol. 4 (4). — P. 409-423.
14. Siegel R., Desantis C., Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014 // *CA Cancer J Clin*. — 2014. — Vol. 64 (2). — P. 104-117.
15. WGO Practice Guidelines 2008. Практическое руководство Всемирного гастроэнтерологического общества (ВГО) и Международного союза по профилактике рака пищеварительной системы: Скрининг колоректального рака. World Gastroenterology Organisation, 2008.
16. Wynford D., Thomas J., Blaydes J. The influence of cell context on the selection pressure for p53 mutation in human cancer // *Carcinogenesis*. — 1998. — Vol. 191. — P. 29-36.

Поступила в редакцию 26.05. 2014 г.

*T.G.Openko, O.V.Reshetnikova, S.A.Kurilovich,  
I.O.Svetlova, A.V.Belkovets*

### **Colorectal cancer: trends for a quarter of century in Novosibirsk, possibilities of early detection and prevention**

Research Institute of Therapy and Preventive Medicine  
Novosibirsk

According to the cancer register in Novosibirsk for the period of 1988-2012 there were studied the incidence and mortality from cancer of the colon and rectum. For rectal cancer indicators declined slightly but similar rates for colon cancer remained highly stable. While the rate of detection of stage III-IV colorectal cancer decreased by one third. Men exposed to colorectal cancer more often than women, especially in the older age groups, while there were differences between cancer of the colon and rectum. The authors discuss possibilities of control over the incidence of colorectal cancer. Screening is currently optimal, which includes non-invasive analysis of the fecal samples and colonoscopy that allows diagnosing precancerous colon lesions and early cancer.

Keywords: incidence, colorectal cancer, mortality, prevention, cancer registry