

Современные принципы скрининга, диагностики и терапии колоректального рака

И.Е. ХАТЬКОВ¹, А.В. КАГРАМАНОВА¹, Н.Б. ЗАХАРЖЕВСКАЯ², Е.А. БАБИКОВА², Э.В. ГЕНЕРОЗОВ², П.Л. ШЕРБАКОВ¹, А.И. ПАРФЕНОВ¹

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия; ²ФГБУН «НИИ физико-химической медицины» ФМБА России, Москва, Россия

Current principles in the screening, diagnosis, and therapy of colorectal cancer

I.E. KHATKOV¹, A.V. KAGRAMANOVA¹, N.B. ZAKHARZHEVSKAYA², E.A. BABIKOVA², E.V. GENEROZOV², P.L. SHCHERBAKOV¹, A.I. PARFENOV¹

¹Moscow Clinical Research and Practical Center, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; ²Research Institute of Physicochemical Medicine, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow, Russia

Аннотация

Проанализированы данные литературы о распространенности колоректального рака (КРР), факторах риска и генетических аспектах его развития. Описаны основные скрининговые тесты и их диагностическая ценность. Показано значение методов ранней первичной диагностики эпителиальных опухолей толстой кишки (колоноскопия, анализ кала на скрытую кровь, иммунохимический анализ кала, определение молекулярно-генетического профиля энтероцитов в кале) и методов, необходимых для уточнения клинического диагноза по системе TNM (эхография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, позитронная эмиссионная томография), позволяющих выбрать оптимальную тактику лечения больных КРР благодаря оценке объема опухолевого поражения и диагностике регионарного и отдаленного метастазирования. Показана перспективность новых методов скрининга, основанных на выявлении молекулярных маркеров ранних (доморфологических) стадий опухолевого процесса. Показана роль первичной профилактики КРР, направленной на формирование и поддержание здорового образа жизни в популяции.

Ключевые слова: колоректальный рак, распространенность, факторы риска, методы скрининга.

The data available in the literature on the prevalence of colorectal cancer (CRC), its risk factors and genetic aspects are analyzed. Basic screening tests and their diagnostic value are described. The paper indicates the importance of methods (colonoscopy, occult blood feces analysis, fecal immunochemical test, determination of molecular genetic profile of fecal enterocytes) for the early primary diagnosis of colonic epithelial tumors and techniques (echography, computed tomography, magnetic resonance imaging, positron emission tomography) that are required to specify clinical TNM staging and enable one to choose an optimal treatment policy for CRC patients owing to the estimation of tumor volume and to the diagnosis of regional and distant metastases. It also shows that new screening methods based on the detection of molecular markers for early (premorphological) tumor stages are promising. The role of primary CRC prevention aimed at molding and maintaining a healthy lifestyle in the population is demonstrated.

Keywords: colorectal cancer, prevalence, risk factors, screening methods.

АКСК — анализ кала на скрытую кровь

ВЗК — воспалительные заболевания кишечника

ИАК — иммунохимический анализ кала

КРР — колоректальный рак

КС — колоноскопия

КТ — компьютерная томография

ОР — относительный риск

ОХ — оксалиплатин

ТК — толстая кишка

ФР — фактор риска

5-ФУ — 5-фторурацил

EGFR — рецептор эпидермального фактора роста

Колоректальный рак (КРР) — широко распространенная во всем мире патология. Ежегодная заболеваемость достигает 1 млн случаев, при этом КРР занимает второе место по ежегодной смертности, которая превышает 500 тыс. случаев в год. По данным международного агентства по изучению рака (IARC), заболеваемость КРР в 2012 г. в мире составила 1,36 млн и 447 тыс. случаев в Европе, а смертность — 693 тыс. в мире и 215 тыс. в Европе [1]. Самые высокие показатели заболеваемости регистрируются в Северной Америке, Австралии, Новой Зеландии и в различных частях Европы. Согласно предварительному прогнозу число вновь заболевших к 2035 г. приблизится к 1,36 млн среди мужчин и 1,08 млн среди женщин. Вследствие этого КРР рассматривается как болезнь западного образа жизни. Стандартизированная по возрасту смертность от КРР у мужчин и женщин в за-

падных странах оставалась стабильной на протяжении всего XX столетия и только в самое последнее время наметился небольшой ее спад. В то же время в странах, где до недавнего времени риск развития КРР был невысоким, смертность от него стала быстро увеличиваться. Стандартизированная по возрасту смертность уменьшается в большинстве стран Северной и Центральной Европы, но увеличивается в восточных и южных регионах. В США заболеваемость КРР на 30% выше у мужчин, чем у женщин. По данным регистров Surveillance Epidemiology and End Results (SEER), заболеваемость КРР с 2006 по 2010 г. увеличилась на 25% у представителей негроидной расы по сравнению с этим показателем у представителей европеоидной расы [2]. По уровню локализации опухоли в толстой кишки (ТК) у женщин чаще, чем у мужчин, встречаются опухоли проксимальных отделов толстой кишки (46

и 38% соответственно) и реже опухоли прямой кишки (24 и 31% соответственно). Стандартизированная по возрасту заболеваемость КРР в США постепенно снижается, что может быть связано с практикой проведения превентивной полипэктомии.

В структуре смертности населения России от злокачественных новообразований КРР занимает второе место после рака легкого. В 2008 г. в России от КРР умер 37 901 человек, из них 21 219 от рака ободочной кишки и 16 692 от рака прямой кишки. В структуре смертности мужчин рак ободочной кишки занимает 4-е место (5,6%), рак прямой кишки — 5-е место (5,3%); у женщин рак ободочной кишки занимает 3-е место (9,5%), рак прямой кишки — 5-е место (6,4%) [3]. Следует отметить, что в России КРР диагностируется чаще всего на III—IV стадии заболевания. Из 100 впервые выявленных больных КРР более 70 умирают в 1-й год, так как при первичном обращении к врачу у 71,4% больных раком ободочной кишки и у 62,4% раком прямой кишки диагностируются III—IV стадии заболевания [4]. Помимо диагностики одним из важнейших этапов ведения больных КРР является подбор оптимальной схемы терапии, которая одновременно сочетала бы в себе высокую эффективность лечения и низкую токсичность. В связи с этим предварительное генетическое обследование пациентов, способствующее подбору оптимальной схемы лечения, является одним из приоритетных направлений. Таким образом, сочетание ранней диагностики КРР и возможности подбора оптимальных схем лечения представляет собой необходимый комплекс мероприятий, направленных как на снижение риска заболевания, так и повышение продолжительности и качества жизни в случае положительной диагностики.

Скрининговые тесты и их диагностическая ценность. Скрининг КРР остается сложной задачей, пути решения которой становятся предметом пристального внимания исследователей во всем мире. По данным литературы, в странах с высоким риском развития КРР очень низок уровень скрининга КРР, поэтому в настоящее время эффективной мерой профилактики КРР считается своевременная диагностика и терапия предраковых заболеваний [5, 6]. Сложность скрининга КРР заключается в необходимости обязательного соблюдения всех этапов диагностики, так как при недостаточно квалифицированном подходе к скринингу КРР результаты могут быть недостоверными [7].

Основу современных скрининговых мероприятий, опосредующих основные диагностические процедуры, составляют подробный анамнез, включающий обзор всех потенциальных факторов риска (ФР), которые могут способствовать развитию заболевания.

Различают следующие ФР развития КРР [10]:

1. Наследственность и анамнез пациента (семейный анамнез):
 - родственники I линии родства (относительный риск — ОР 2,2);
 - более 1 родственника (ОР 4,0);
 - диагноз КРР у родственников в возрасте моложе 45 лет (ОР 3,9).
2. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК):
 - болезнь Крона ТК (ОР 2,6);
 - язвенный колит: поражение ободочной кишки (ОР 2,8);

— язвенный колит: поражение прямой кишки (ОР 1,9).

3. Поведенческие факторы:

- злоупотребление алкоголем (ОР 1,6);
- ожирение (ОР 1,2);
- употребление в пищу красного мяса (ОР 1,2);
- курение (ОР 1,2).

Основные ФР разделены на 2 группы, среди которых модифицируемые и эндогенные, или немодифицируемые, факторы. Модифицируемые ФР представлены особенностями «западного» стиля жизни. «Западный» рацион характеризуется избыточной калорийностью, высоким потреблением животных жиров, белка и легкоусвояемых углеводов и недостаточным употреблением грубоволокнистой растительной клетчатки [8]. К немодифицируемым ФР относят наличие в анамнезе аденоматозных полипов ТК, КРР у родственников I линии, генетически детерминированных синдромов полипоза, воспалительных заболеваний ТК (ВЗК), сахарного диабета [9].

Итогом неправильного питания в сочетании с другими ФР являются воспалительные заболевания ТК, которые значительно повышают риск развития КРР. Такие заболевания, как язвенный колит и болезнь Крона, способствуют развитию ненаследственного КРР после 50 лет у лиц мужского пола [11]. ВЗК, а также КРР способствуют появлению скрытой крови в стуле. Поэтому наиболее доступными и достаточно информативными скрининговыми методами диагностики являются тесты на скрытую кровь в кале. Своевременную диагностику затрудняет длительный период скрытого или маскированного течения заболевания, поэтому анализы кала могут помочь раннему выявлению бессимптомного рака и проведению скрининга у пациентов. По данным рандомизированных исследований, выявление скрытой крови в кале снижает смертность от КРР на 15—33% в общей популяции и на 45% у участников таких исследований в зависимости от типа используемого анализа и частоты проведения исследования [12, 13]. 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 находиться в каловых массах, такими, как пероксидазы, содержащиеся в овощах, фруктах и красном мясе. Вследствие этого необходимо соблюдение определенной диеты во избежание ложноположительных результатов. Другим ограничением применения анализа кала на скрытую кровь (АКСК) является чувствительность этого теста, которая достигает 50—60% при однократном его проведении, а при более частом проведении может составить 90%. Низкая чувствительность метода приводит к получению большого количества ложноотрицательных результатов и появлению эффекта «ложного благополучия». Большое число случаев выявления скрытой крови в каловых массах оказываются ложноположительными, что ведет к последующему направлению пациентов на колоноскопию (КС). Другой проблемой проведения скрининга с использованием АКСК является согласие и активное участие обследуемого лица при проведении повторных исследований в течение многих лет [14].

АКСК с использованием гваяковой пробы Вебера в настоящее время во многих странах заменяется иммунохимическими анализами кала (ИАК), при проведении которых для определения гемоглобина используются чувствительные и специфичные методы. В отличие от АКСК этот метод не реагирует на наличие пероксидазы, содержащейся в овощах и фруктах, и поэтому не требует соблюдения диеты, что упрощает исследование. Приемлемый минимальный уровень чувствительности для ИАК, при котором они смогут быть широко использованы, еще изучается [15]. Однако эти методы не всегда выявляют мелкие некровоточащие полипы, поэтому результаты часто могут быть как ложноположительными, так и ложноотрицательными. В связи с пере-

Сведения об авторах:

Хатьков Игорь Евгеньевич — д.м.н., проф., директор ГБУЗ МКНЦ ДЗМ

Захаржевская Наталья Борисовна — м.н.с., ФГБУН НИИ ФХМ ФМБА России

Бабикова Елизавета Александровна — м.н.с., ФГБУН НИИ ФХМ ФМБА России

Генерозов Эдуард Викторович — к.б.н., доц., зав. лаб. молекулярной генетики человека, ФГБУН НИИ ФХМ ФМБА России

Щербаков Петр Леонидович — д.м.н., проф., зав. отд. внутриспросветной эндоскопии МКНЦ

Парфенов Асфольд Иванович — д.м.н., проф., зав. отд. патологии кишечника МКНЦ

Контактная информация:

Каграманова Анна Валерьевна — к.м.н., с.н.с. отд-ния воспалительных заболеваний кишечника МКНЦ; e-mail: kagramanova@me.com

численными недостатками АКСК Вебера и ИАК в последние годы прилагаются значительные усилия для выявления в кале специфических ДНК-маркеров КРР, а также таких биомаркеров, как РНК и другие специфичные белки. Предполагается, что выявление измененной ДНК в образцах кала может стать возможным методом раннего выявления КРР [16]. Однако оптимальное количество молекулярных маркеров предстоит определить, а пригодность таких тестов для обследования больших групп населения еще не установлена [17]. В одном исследовании сравнили тестовую систему для анализа кала на содержание ДНК, содержащую набор из 21 мутации, с АКСК при помощи гваяковой пробы Вебера у 2507 лиц. Чувствительность анализа кала на ДНК в выявлении КРР составила 51,6% по сравнению с 12,9% при проведении гваяковой пробы на скрытую кровь, при этом специфичность этих анализов статистически значимо не различалась (94,4 и 95,2% соответственно). Результаты гваяковой пробы, таким образом, оказались исключительно низкими [18].

Немодифицируемые, или эндогенные, ФР часто сопряжены с отягощенным семейным анамнезом. Так, наиболее частой причиной возникновения КРР являются наследственный аденоматозный полипоз ТК. У больных с наследственными формами КРР выявлены дефекты в генах системы репарации *MMR* (*hMSH2* и *hMSH1*), *MSH6*, *APC*, *MLH*, *PMS* и др. При наследственных формах КРР (*HNPCC* и *FAP*) выявлены структурные изменения нуклеотидов, а также другие нарушения. Скрининговые мероприятия с применением генетической диагностики в данном случае могут выявить, таким образом, наследственные формы рака, что существенно отразится на последующей терапии. Однако доля наследственных синдромов несоизмеримо мала по отношению к множественным случаям развития КРР при спонтанном мутагенезе. В патогенезе ненаследственного КРР процесс превращения нормальной эпителиальной ткани ТК в опухолевую ткань происходит вследствие мутации генов — супрессоров онкогенеза, таких как *APC* и *p53*, а также онкогенов (*KRAS*) [19]. В то время как мутации гена *APC* приводят к развитию семейного аденоматозного полипоза, мутации генов *KRAS*, *p53* и *DCC* не встречаются при наследственных формах КРР, а приобретаются при жизни. Наиболее изучены и значимы для скрининговых мероприятий гены *KRAS*, *BRAF*, участвующие в сигнальном пути рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), который контролирует деление, дифференцировку и апоптоз клеток [20, 21]. Дезрегуляция этого сигнального пути приводит к онкогенезу. Основная мутагенная нагрузка приходится на 12, 13 и 16-й кодоны гена *KRAS*, который локализуется на 12-й хромосоме. Мутации в гене *KRAS* выявляются приблизительно в 60% случаев КРР, в то время как мутации в гене *BRAF* — в 9—11%. Многие исследователи считают, что различия в распространенности и распределении мутаций гена *KRAS* в разных странах объясняются различиями в питании и образе жизни [22]. Наиболее перспективными маркерами являются также мутации генов *CNRIPI*, *FBN1*, *INA* и *SNCA*, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью в обнаружении как КРР, так и аденом [23]. Данные клинических исследований по определению ДНК-маркеров в образцах кала и крови указывают на их пригодность для ранней диагностики КРР [24]. Недостатком метода является необходимость выделения и идентификации малого количества ДНК колоноцитов в материале на фоне большого количества генетического материала микроорганизмов. Соли желчных кислот, продукты распада гемоглобина и сложные полисахариды в образцах кала могут выступать в качестве ингибиторов полимеразной цепной реакции, что необходимо преодолеть. Кроме того, при использовании данного метода относительно высока частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов, что ограничивает его широкое применение. Однако развитие технологий получения и обработки материала повышает его чувствительность и специфичность в диагностике доброкачественных предраковых заболеваний, делая его высокоэффективным методом скрининга КРР и приближая конечную цель — снижение заболеваемости КРР и смертности от него.

В нескольких исследованиях показано, что определение ДНК-маркеров в кале каждые 5 лет является эффективным и экономически выгодным методом и может снизить заболевае-

мость КРР на 35%, а смертность от КРР на 54%. Чувствительность ДНК-диагностики составляет 65% при выявлении КРР и 40% для крупных полипов, при этом специфичность достигает 95% при интервале скрининга 2 года [25]. Новые версии такого анализа с использованием наборов с меньшим количеством мутаций могут увеличить его чувствительность более чем до 80% [26]. В 2014 г. опубликованы данные исследования с участием более 10 тыс. человек, в котором оценивалась роль ДНК-теста Cologuard в выявлении КРР и аденом ТК и проводилось сравнение диагностической ценности ДНК-диагностики с ИАК [27]. Показано, что тест Cologuard обладает чувствительностью 92% в выявлении КРР на стадии I—IV по сравнению с ИАК с чувствительностью 74%. Кроме того, тест Cologuard высокочувствителен (94%) в выявлении ранней стадии КРР по сравнению с ИАК. При этом специфичность метода ДНК-диагностики составила 87%, а при иммунохимическом методе — 95% [28].

В России в настоящее время не существует ни одной утвержденной программы раннего выявления КРР и предраковых заболеваний ТК, однако проводимые на основании сбора подробного анамнеза и установления ФР скрининговые мероприятия, включающие лабораторное и генетическое тестирование образцов кала и крови, существенно повышают ценность диагностики. В связи с ростом числа случаев возникновения КРР у лиц моложе 50 лет проводятся исследования по изучению генетических аспектов развития заболевания у молодых людей по сравнению с пациентами старше 50 лет. У пациентов молодого возраста с высоким риском колоректальной неоплазии важно разработать эффективную стратегию скрининга КРР на ранних этапах диагностики с применением анализов кала на ДНК. Таким образом, определение ДНК-маркеров в кале позволит уменьшить риск возникновения КРР у молодых лиц, особенно с генетической предрасположенностью.

Основы диагностики КРР. «Золотым стандартом» в диагностике КРР остается эндоскопическое исследование ТК. Гибкая сигмоскопия позволяет непосредственно обследовать внутреннюю поверхность ТК на расстоянии до 60 см от анального отверстия. С помощью этого метода можно выявить колоректальные полипы и опухоли, он также используется для удаления полипов или взятия образцов ткани для гистологического исследования [29]. Преимуществом гибкой сигмоскопии является то, что она может быть проведена и врачом, и исследователем дорчабной категории; ее проведение требует меньшего времени, чем проведение КС, подготовка к исследованию кишечника также более простая и быстрая; частота развития осложнений при исследовании, не сопровождающемся выполнением полипэктомии, несущественна; нет необходимости и в применении седативных препаратов. Однако очевидным недостатком этого метода является возможность обследования только левой части ТК, а правая ее часть остается необследованной. В то время как специфичность гибкой сигмоскопии очень высока (98—100% при нескольких ложноположительных результатах), чувствительность ее в отношении ТК низка и находится в пределах от 35 до 70% из-за большого количества правосторонних аденом, которые встречаются в отсутствие дистально расположенных опухолей, и поэтому могут быть пропущены при гибкой сигмоскопии [30]. Скрининг с использованием сигмоскопии снижает смертность в популяции от КРР на 60—70%. Тяжелые осложнения возникают в одном из 10 тыс. случаев [31].

КС позволяет выявить и удалить полипы, провести биопсию опухоли, расположенной в ТК [32]. Как специфичность, так и чувствительность КС при выявлении полипов и новообразований высоки (по меньшей мере 95% при больших полипах) [33]. Согласно данным рандомизированных контролируемых исследований скрининговая КС снижает заболеваемость и смертность от КРР на 31 и 46% соответственно [34].

В идеале скрининговое исследование должно быть простым и недорогим тестом, который легко может быть проведен в группах риска развития КРР [35]. Несмотря на то что эти критерии для КС выполняются неполностью, она является «золотым стандартом» в выявлении КРР, поэтому пациенты с положительным результатом скрининговых исследований (АКСК, сигмоскопия, компьютерно-томографическая колонография) должны быть в

последующем направлены на КС [3]. В некоторых странах, имеющих соответствующие ресурсы, КС как первый метод скрининга КРР стала наиболее распространенным методом исследования. Тяжелые осложнения при ее проведении возникают в 1–2 из 1000 случаев. Учитывая изложенное, КС можно охарактеризовать как метод первичной диагностики заболевания, который необходимо дополнять рядом других диагностических мероприятий для постановки первоначального клинического диагноза по системе TNM [36]. Эффективность диагностической КС как первого этапа диагностики КРР напрямую зависит от возможности осмотра всей поверхности слизистой оболочки ТК, что во многом определяется адекватностью подготовки пациента к проведению процедуры [37]. В качестве альтернативы эндоскопической КС в последнее время рассматривается виртуальная КС — способ 2D- и 3D-визуализации ТК с помощью многослойной спиральной технологии компьютерной томографии (КТ). Анализ результатов исследований, в которых КТ-КС использовали для выявления КРР и полипов, показал высокую чувствительность (68–92%) и высокую специфичность (82–98%) при наличии полипов размером 10 мм и более [38, 39]. При исследовании полипов самых разных размеров разброс чувствительности (от 45 до 97%) и специфичности (26–97%) становился слишком большим. В то время как чувствительность КТ-КС при выявлении рака и больших полипов оказывается вполне удовлетворительной, выявление полипов размерами 1–5 мм составляет 11,5%, а чувствительного метода при выявлении полипов 6–9 мм достигает 52,9%. Серьезным препятствием для использования КТ-КС в скрининге пациентов с высоким риском является то, что плоские образования в кишке могут быть пропущены [40].

В настоящее время продолжается поиск эффективной стратегии скрининга КРР, а также методов, имеющих высокую диагностическую ценность, низкую стоимость и минимальное количество осложнений.

На основании анализа рекомендаций ведущих международных организаций и институтов, а также результатов рандомизированных контролируемых исследований по оценке эффективности методов скрининга КРР рекомендуется применять одну из четырех следующих стратегий при проведении скрининга лиц в возрасте от 50 до 75 лет: высокочувствительный АКСК или ИАК (ежегодно); сигмоскопия (каждые 5 лет); комбинация высокочувствительного АКСК или ИАК (каждые 3 года) в сочетании с сигмоскопией каждые 5 лет; или оптическая КС (каждые 10 лет). До сих пор не доказана эффективность применения более интенсивных стратегий скрининга, например, начало скрининга в молодом возрасте, более частый скрининг, чем указано в рекомендациях, или применение методов, отсутствующих в рекомендациях, а также имеющих низкую диагностическую ценность.

Оптимизация лечения КРР на основе генетического тестирования. Несмотря на обилие способов своевременной диагностики КРР, заболевание достаточно часто диагностируется слишком поздно, что сводит к минимуму шансы положительного исхода. Однако при своевременной диагностике основным механизмом влияния на скорость течения заболевания является эффективность подобранной терапии. В большинстве случаев для лечения требуется индивидуальный подход, так как выявлены основные генетические мутации, опосредующие лекарственную резистентность и цитотоксичность. Основой фармакогенетического тестирования является оценка возможных реакций организма на лекарственные препараты в зависимости от генетических факторов. Фармакогенетическими маркерами могут быть как наследственные вариации нуклеотидов или полиморфизмы генов, так и соматические мутации в ДНК. В настоящее время большее предпочтение при лечении КРР отводится препаратам молекулярно-направленной терапии, таким как панитумумаб и цетуксимаб, мишенями которых являются рецепторы факторов роста опухоли и неоангиогенеза [41]. Важно, что целесообразность подобной терапии оценивается согласно данным генетического тестирования. Известные мутации 12-го и 13-го кодона гена *KRAS* оказываются эффективными не только для скрининга КРР, но и для определения индивидуальных особенностей чувствительности к препаратам молекулярно направленной терапии.

Выделяют следующие генетические вариации, ассоциированные с измененной эффективностью лекарственных препаратов молекулярно направленной терапии:

1. *KRAS*/сигнальный путь EGFR:

Gly12Asp(GGT>GAT)
Gly12Ala(GGT>GCT)
Gly12Val(GGT>GTT)
Gly12Ser(GGT>AGT)
Gly12Arg(GGT>TGT)
Gly12Cys(GGT>TGT)
Gly13Asp(GGC>GAC)
Gly13Ser(GGC>AGC)
Gly13Arg(GGC>CGC)
Gly13Val(GGC>GTC)
Gly13Cys(GGC>TGC)
Gly13Ala(GGC>GCC)

2. *BRAF*/сигнальный путь EGFR:

V600EGAG>GAA
V600D GAG>GAT
V600K GAG>AAG

В то же время фармакогенетический подход в прогнозировании ответа на лекарственную терапию актуален и при использовании традиционных, широко применяемых режимов химиотерапии КРР, таких как FOLFIRI (лейковорин + фторурацил + иринотекан) или FOLFOX (лейковорин + фторурацил + оксалиплатин — ОХ).

Производные фторпиримидинов традиционно используются для лечения больных КРР. Однако эффективность таких препаратов, как 5-фторурацил (5-ФУ), часто противопоставлена резистентности и высокой цитотоксичности препарата. Именно поэтому важно оценивать генетические особенности пациента перед началом химиотерапии. Для производных фторпиримидинов информативной является оценка полиморфизмов генов дегидропиримидиндегидрогеназы (*DPD*), уридинмонофосфатсинтазы (*UMPS*), тимидинсинтазы (*TYMS*), метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*). Указанные в табл. 1 полиморфизмы генов ответственны за снижение эффективности терапии производными фторпиримидинов [42].

В отличие от производных фторпиримидинового ряда иринотекан является одним из ведущих препаратов, составляющих основу схем химиотерапии КРР [43]. Активный метаболит иринотекана SN-38 стабилизирует комплекс топоизомеразы-I с ДНК, препятствуя его диссоциации и, таким образом, максимально повреждает клетки, находящиеся в фазе активного деления, т.е. раковые клетки [44]. Утилизация иринотекана и его метаболитов осуществляется ферментами семейства UGT1A, поэтому полиморфизмы соответствующих генов могут определять изменения эффективности терапии за счет повышения цитотоксичности. Кроме того, продукты ряда генов системы детоксикации из семейства цитохромов P450 CYP3A4 и CYP3A5 также участвуют в процессе метаболизма иринотекана. [45, 46]. Поэтому полиморфизмы генов детоксикации могут влиять на эффективность терапии, определяя, как и полиморфизмы генов семейства UGT1A, повышение цитотоксичности (табл. 2).

Цитостатическая активность (ОХ) в комбинации с 5-ФУ/лейковорин плюс ОХ (FOLFOX) достаточно высока, что и определило включение данного препарата в основу современного режима химиотерапии КРР [47]. Принцип действия ОХ основан на формировании внутри- и межспиральных сшивок в молекуле ДНК, что блокирует ее синтез, последующую репликацию и транскрипцию. В этой связи полиморфизмы генов системы репарации могут существенно повысить чувствительность и положительный ответ на терапию препаратами платины [48] (табл. 3).

В целом следует отметить, что фармакогенетические исследования в области химиотерапии КРР способствовали прогрессу в понимании индивидуального подхода к лечению заболевания. В настоящее время многие наработки в области фармакогенетики необходимо внедрять на практике. Генетические маркеры, которые позволили бы определить индивидуальные показатели резистентности/чувствительности и цитотоксичности препаратов, не являются общепринятыми и не входят в стандартные скрининговые процедуры, предвещающие лечение больных КРР,

Таблица 1. Генетические вариации, ассоциированные со снижением эффективности терапии производными фторпиримидинов

Ген	Функция	Вариация
<i>MTHFR</i>	Метаболизм фолатов	rs1801133, Ala>Val, C677T rs1801131, Glu>Ala, A1298C
<i>DPYD</i>	Конверсия 5-ФУ в неактивную форму	rs3918290, IVS14+1G>A rs75017182, 1129c.— 5923c. C>G rs1801265 85T>C rs2297595 496A>G (Met → Val) rs1801159 1627A>G (Ile → Val) rs55886062 1679T>G (Ile → Ser) rs1801160 2194G>A (Val → Ile) rs67376798 2846 A>T (Asp → Val)
<i>UMPS</i> <i>TYMS</i>	Метаболизм пиримидинов, синтез ДНК	rs1801019638G>C (Gly → Ala) rs45445694, TSER*2/TSER*3 rs34743033, TSER*3, G>C rs151264360, 1494del6b

Таблица 2. Генетические вариации, способствующие повышению цитотоксичности при приеме иринотекана

Ген	Функция	Вариация
<i>UGT1A1</i>	Конверсия SN38 в неактивный метаболит	rs8175347 rs3755319-3279 T>G rs10929302-3156 G>A rs4148323211G>A (Gly71Arg) rs35350960686 C>A (Pro229Gln) rs349937801456 T>G (Tyr486Asp)
<i>UGT1A7</i>	Конверсия SN38 в неактивный метаболит	rs17868323 387 T>G (Asn129Lys) rs17863778 391C>A (Arg131Lys) rs11692021 622 C>T (Trp208Arg)
<i>UGT1A9</i>	Конверсия SN38 в неактивный метаболит	rs45625337 VNTR—118(T)9>10 rs72547532424G>A
<i>CYP3A4</i>	Детоксикация	rs2740574 -392A>G rs4987161 566T>C (Phe189Ser) rs55785340 664T>C (Ser222Pro) rs28371759 878T>C (Leu293Pro)

Таблица 3. Генетические вариации, способствующие повышению чувствительности к терапии препаратами платины

Ген	Функция	Вариация
<i>ERCC1</i>	Репарация ДНК	rs11615 354T>C rs3212948 321+74C>G
<i>ERCC2, XPD</i>	То же	rs131812251 A>C (Lys751Gln) rs1799793 862G>A (Asp312Asn)
<i>XRCC1</i>	« «	rs25487 1196A>G (Arg399Gln)

однако использование этих маркеров позволило бы существенно улучшить эффективность терапии и общую выживаемость больных с КРР.

Заключение

Проблема КРР еще далека от окончательного решения. Требуются всесторонние комплексные исследования онкологов, хирургов, морфологов, биохимиков, генетиков по выяснению причин и механизмов развития предраковых изменений в ТК, а также экзо- и эндогенных факторов, влияющих на рост числа больных КРР в последние десятилетия. В настоящее время в арсенале врача имеются методы ранней первичной диагностики эпители-

альных опухолей ТК (КС, АКСК, ИАК, определение молекулярно-генетического профиля энтероцитов в кале) и методы, необходимые для уточнения клинического диагноза по системе TNM (эхография, КТ, магнитно-резонансная томография, позитронная эмиссионная томография), что позволяет выбрать оптимальную тактику лечения больных КРР благодаря оценке объема опухолевого поражения и диагностике регионарного и отдаленного метастазирования, использованию единых протоколов скрининга и диагностической тактики. Внедрение общепринятых скрининговых процедур у пациентов 50 лет и старше приводит к снижению заболеваемости КРР и смертности. Однако в связи с ростом частоты возникновения КРР у лиц молодого возраста большое практическое значение имеют разработка и внедрение новых

методов скрининга, предусматривающих выявление молекулярных маркеров ранних (доморфологических) стадий опухолевого процесса, а также генетических маркеров, определяющих эффективность проводимой терапии. Не снижается значение и первич-

ной профилактики КРП, направленной на формирование и поддержание здорового образа жизни в популяции.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J, Shin H, Bray F et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No10. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2010;1:118-136.
2. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. SEER Stat Database: Incidence-SEER 9 Regs Public Use, Nov. 2011 Sub (1973—2010)-Linked to County Attributes-Total US, 1969—2011 Counties. Bethesda, MD: National Cancer Institute, Division of Cancer Control and Population Sciences, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch; 2013.
3. Чиссов В.И. и др. Злокачественные новообразования в России в 2010 году: заболеваемость и смертность. *ФГБУ МНИ-ОИ им. П.А. Герцена*. 2012;1:17-136.
4. Давыдов М.И., Аксель М.Е. *Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 году*. М.; 2002.
5. Ng SC, Wong SH. Colorectal cancer screening in Asia. *Br Med Bull*. 2013;105:29-42.
6. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence world wide in 2012. online: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
7. Bretthauer M. Evidence for colorectal cancer screening. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(4):417-125.
8. Aune D, Lau R, Chan DS, et al. Dairy products and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Ann Oncol*. 2012;23:37-45.
9. Huxley RR, Ansary-Moghaddam A, Clifton P, Czernichow S, Parr CL, Woodward M. The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence. *Int J Cancer*. 2009;125:171-180.
10. Aune D, Lau R, Chan DS et al. Nonlinear reduction in risk for colorectal cancer by fruit and vegetable intake based on meta-analysis of prospective studies. *Gastroenterology*. 2011;141:106-118.
11. Белоусова Е.А. Воспалительные заболевания толстой кишки как предраковые заболевания. *Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии и колопроктологии*. 2002;12(4):56-62.
12. Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, Tazi MA, Lamour J, Gerard D et al. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology*. 2004;126:1674-1680.
13. Steele RJC, Kostourou I, McClements P, Watling C, Libby G, Weller D, Brewster DH, Black R, Carey FA, Fraser C. Effect of repeated invitations on uptake of colorectal cancer screening using faecal occult blood testing; analysis of prevalence and incidence screening. *Br Med J*. 2010;341:5531. doi:10.1136/bmj.c5531.
14. Hubbard RA, Johnson E, Hsia R, Rutter CM. The cumulative risk of false-positive fecal occult blood test after 10 years of colorectal cancer screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(9):1612-1619. doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-0254.
15. Rabeneck L, Rumble RB, Thompson F, Mills M, Oleschuk C, Whibley A, Messersmith H, Lewis N. Fecal immunochemical tests compared with guaiac fecal occult blood tests for population-based colorectal cancer screening. *Can J Gastroenterol*. 2012;26(3):131-147.
16. Robertson DJ, Imperiale TF. Stool Testing for Colorectal Cancer. *Gastroenterology*; Published Online: May 29, 2015
17. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Levin TR, Lavin P, Lidgard GP, Ahlquist DA, Berger BM. Multitarget Stool DNA Testing for Colorectal-Cancer Screening. *N Engl J Med*. 2014 Mar 19.
18. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH et al. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med*. 2004;(26):2704-2714.
19. Murata M, Thanan R, Ma N, Kawanishi S. Role of nitrate and oxidative DNA damage in inflammation-related carcinogenesis. *J Biomed Biotech*. 2012;Article ID 623019.
20. Klampfer L. Cytokines inflammation and colon cancer. *Curr Cancer Drug Targets*. 2011;11(4):451-464.
21. Станоевич У., Дехисси Е., Чхиквадзе В. Колоректальный рак при ожирении: патогенетические аспекты. *Врач*. 2012;8:23-26.
22. Zlobec I, Bihl M, Schwarb H. Clinicopathological and protein characterization of BRAF- and K-RAS-mutated colorectal cancer and implications for prognosis. *Int J Cancer*. 2010;127(2):367-380.
23. Carethers JM. DNA Testing and Molecular Screening for Colon Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(3):377-381. doi:10.1016/j.cgh.2013.12.007.
24. Lidgard GP, Domanico MJ, Bruinsma JJ, Light J, Gagrat ZD, Oldham-Haltom RL, Fourrier KD, Allawi H, Yab TC, Taylor WR, Simonson JA, Devens M, Heigh RI, Ahlquist DA, Berger BM. Clinical performance of an automated stool DNA assay for detection of colorectal neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(10):1313-1318. doi:10.1016/j.cgh.2013.04.023.
25. Song K, Fendrick AM, Ladabaum U. Fecal DNA testing compared with conventional colorectal cancer screening methods: a decision analysis. *Gastroenterology*. 2004;126(5):1270-1279.
26. Richter S. Fecal DNA screening in colorectal cancer. *Can J Gastroenterol*. 2008;22(7):631-633.
27. Kisiel JB, et al. Stool DNA testing for the detection of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacol Ther*. 2013;37:546.
28. A Stool DNA Test (Cologuard) for Colorectal Cancer Screening. *JAMA*. 2014;312(23):2566. doi:10.1001/jama.2014.15746; Imperiale TF et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *New Engl J Med*. 2014;370:1287.
29. Mulder SA, Ouwendijk RJ, Giard RW, Van Leerdam ME, Kuipers EJ. Risk analyses for screening sigmoidoscopy based on a colorectal cancer (CRC) population. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(2):205-210. doi:10.1080/00365520802433256.
30. Shroff J, Thosani N, Batra S, Singh H, Guha S. Reduced incidence and mortality from colorectal cancer with flexible-sigmoidoscopy screening: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(48):18466-184676. doi:10.3748/wjg.v20.i48.18466.

31. Hilsden RJ, Rostom A. Colorectal cancer screening using flexible sigmoidoscopy: United Kingdom study demonstrates significant incidence and mortality benefit. *Can J Gastroenterol.* 2010;24(8): 479-480.
32. Поддубный Б.К., Кашин С.В., Политое Я.В., Куваев Р.О. Колоректальный рак и предопухолева патология: новые методики эндоскопической диагностики и требования к подготовке толстой кишки. *Русский медицинский журнал.* 2006;8(2):122-124.
33. Regula J, Rupinski M, Kraszewska E, Polkowski M, Pachlewski J, Orlowska J et al. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med.* 2006;355:1863-1872.
34. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ.* 2014;348. doi:10.1136/bmj.g2467.
35. Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, Stillman JS, O'Brien MJ, Levin B et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *Gastroenterology.* 2006;130:1872-1885.
36. Урядов С.Е. *Диагностическая и лечебная эндоскопия в хирургических заболеваниях толстой кишки:* Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2011.
37. Hawes R. Does virtual colonoscopy have a major role in population-based screening? *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2002;12(1): 85-91.
38. Johnson C, Chen M, Toledano A. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancer. *N Engl J Med.* 2008; 359(12):1207-1217.
39. Pineau BC, Paskett EK, Chen GJ et al. Virtual colonoscopy using oral contrast compared with colonoscopy for the detection of patients with colorectal polyps. *Gastroenterology.* 2003;125:304-310.
40. Dominitz J, Robertson D. Colorectal cancer screening with computed tomographic colonography. *Gastroenterology.* 2009;136(4): 1451-1453.
41. Heinemann V, Douillard JY, Ducreux M, Peeters M. Targeted therapy in metastatic colorectal cancer — an example of personalised medicine in action. *Cancer Treat Rev.* 2013;39:592-601. doi:10.1016/j.ctrv.2012.12.011.
42. Heidelberger C, Chaudhuri nk, Danneberg P, Mooren D, Griesbach L, Duschinsky R, Schnitzer RJ, Plevin E, Scheiner J. Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds. *Nature.* 1957;179:663-666.
43. Rougier P, Bugat R, Douillard JY, Culine S, Suc E, Brunet P, Becouarn Y, Ychou M, Marty M, Extra JM, Bonnetterre J, Adenis A, Seitz JF, Ganem G, Namer M, Conroy T, Negrier S, Merrouche Y, Burki F, Mousseau M, Herait P, Mahjoubi M. Phase II study of irinotecan in the treatment of advanced colorectal cancer in chemotherapy-naïve patients and patients pretreated with fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1997;15:251-260.
44. Rasheed ZA, Rubin EH. Mechanisms of resistance to topoisomerase I-targeting drugs. *Oncogene.* 2003;22:7296-7304. doi:10.1038/sj.onc.1206935.
45. Jinno H, Tanaka-Kagawa T, Hanioka N, Saeki M, Ishida S, Nishimura T, Ando M, Saito Y, Ozawa S, Sawada J. Glucuronidation of 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38), an active metabolite of irinotecan (CPT-11), by human UGT1A1 variants, G71R, P229Q, and Y486D. *Drug Metab Dispos.* 2003;31:108-113.
46. Haaz MC, Rivory L, Riché C, Vernillet L, Robert J. Metabolism of irinotecan (CPT-11) by human hepatic microsomes: participation of cytochrome P-450 3A and drug interactions. *Cancer Res.* 1998;58:468-472.
47. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Landi B, Colin P, Louvet C, de Gramont A. FOLFIRI followed by FOLF- OX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2004;22:229-237. doi:10.1200/JCO.2004.05.113.
48. Yin M, Yan J, Martinez-Balibrea E, Graziano F, Lenz HJ, Kim HJ, Robert J, Im SA, Wang WS, Etienne-Grimaldi MC, Wei Q. ERCC1 and ERCC2 polymorphisms predict clinical outcomes of oxaliplatin-based chemotherapies in gastric and colorectal cancer: a systemic review and meta-analysis. *Clin Cancer Res.* 2011;17:1632-1640. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-2169.

Поступила 23.10.2015