

ПОЛІПИ ТОВСТОЇ КИШКИ: ДІАГНОСТИКА, НАГЛЯД І ЛІКУВАННЯ

Ігор Коляда, Ігор Тумак

Львівський медичний університет, кафедра ендоскопії та малоінвазивної хірургії

ВИЗНАЧЕННЯ І КЛАСИФІКАЦІЯ

Про те, які утвори підпадають під визначення “поліпи”, нині є кілька міркувань. Згідно з найчастіше вживаним визначенням, колоректальні поліпи — збірний термін, який охоплює будь-які локальні випинання (протрузії) над поверхнею слизової у просвіт кишки, форма і розміри їх можуть бути різноманітними.

Хоча більшість поліпів невеликі, і їх розміри не перевищують одного сантиметра, іноді вони сягають великих розмірів і можуть навіть призвести до обструкції просвіту кишки. Поверхня поліпів може бути гладкою, зернистою, ворсинчастою або нагадувати цвітну капусту, вони можуть бути “сидячими” (на широкій основі) або мати ніжку. За гістологічною будовою поліпи поділяють на неопластичні — аденоматозні і злоякісні, та не неопластичні. Злоякісний поліп — це аденома, в якій є ділянки інвазивного раку, проте візуально її часто неможливо відрізнити від доброякісного утвору. До не неопластичних епітеліальних поліпів належать запальні, гіперпластичні і гамартомні поліпи, для яких не притаманний потенціал малігнізуватися. Крім того, мати вигляд поліпів можуть різноманітні підслизові утвори: ліпоми, лімфоїдні пухлини, фіброми тощо. Хоча здебільшого не неопластичні поліпи мають характерні візуальні особливості, проте іноді за зовнішнім виглядом їх не вдається відрізнити від неопластичних утворів, і для диференціальної діагностики потрібна біопсія.

Колоректальний рак серед основних причин смерті від раку у США за частотою посідає друге місце, лише в 1997 р. було виявлено 131 тисячу нових випадків захворювання. *Нині загальноновизнаною є точка зору, що переважна більшість випадків колоректального раку (понад 95%) розвивається з аденоми, тому клінічна значущість аденоматозних поліпів зумовлена їх злоякісним потенціалом.*

ПОШИРЕНІСТЬ

Понад 90% поліпів товстої кишки, які виявляють під час колоноскопії, є аденомами або гіперпластичними поліпами. Щодо того, які з них трапляються частіше, різні автори притримуються різної думки. Вірогідно, це зумовлено регіональними особливостями.

Аденоматозні поліпи товстої кишки рідко трапляються в людей віком до 30 років, їх частота зростає з віком. Автопсійні дослідження засвідчили, що частота аденом товстої кишки сягає 25—35% у віці 50 років і перевищує 60% у віці 70 і більше років. Загалом у світі їх частота коливається у значних межах і корелює з частотою колоректального раку в тому ж регіоні. Дослідження поширеності аденом товстої кишки серед іммігрантів, які приїхали з регіону з низьким ризиком у регіон з високим ризиком, наводять на думку, що фактори довкілля можуть впливати на розвиток аденом.

Гіперпластичні поліпи локалізуються переважно в ректосигмоїдному відділі і в цій ділянці часто є множинними. Їх частота теж суттєво зростає з віком: у дітей вони фактично не трапляються. За даними В. S. Morson у віці до 40 років їх частота сягає 40%, а у старшому віці їх можна виявити в 75% осіб. Натомість аденоми

ректосигмоїдного відділу становлять лише третину всіх аденом дистальніше селезінкового згину. Вважають, що за частотою розподіл аденоматозних поліпів у товстій кишці аналогічний до частоти локалізації раку: 14—20% — сліпа і висхідна кишка, 32—36% — поперечно-ободова, 44—53% — сигмоподібна і пряма. За даними колоноскопії близько 60% пацієнтів має одиничні аденоми, а 40% — множинні. З віком зростає частота множинних аденом, частота їх виявлення у проксимальних відділах товстої кишки і розміри.

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

У більшості пацієнтів колоректальні поліпи не супроводжуються жодною симптоматикою. Через високу поширеність у загальній популяції аденоми товстої кишки часто виявляють як у пацієнтів зі скаргами з боку травного каналу, так і при скринінгових обстеженнях осіб без жодних скарг. Симптоматика частіше з'являється в пацієнтів, які мають аденоми розміром 1 см і більше. Найчастішим проявом є товстокишкові кровотечі, проте в деяких пацієнтів може бути порушення дефекації, біль у животі або випадіння прямої кишки.

Аденоми переважно мають інтактну поверхню, хоча великі поліпи можуть бути легко раними. На відміну від карцином товстої кишки, виразкування на поверхні поліпів трапляються рідко. Тому, хоча кровотеча і є найчастішим симптомом аденом товстої кишки, вона переважно інтермітуюча та помірна за об'ємом і рідко призводить до анемії. У рідкісних випадках великі аденоми дистальних відділів ободової і прямої кишки можуть призвести до часткової кишкової непрохідності і закрепів. Великі вільозні аденоми прямої кишки можуть супроводжуватися профузними проносами з виділенням водянистого калу, що призводить до суттєвої втрати електролітів і води. Поліпи на ніжці, особливо в тонкій кишці, як при синдромі Пейтца-Єгерса (див. далі), сприяють розвитку інвагінації. Довгі ніжки поліпів можуть іноді перекинутися із самоампутацією поліпа. У такому випадку, як звичайно, виникає інтенсивна короткочасна товстокишкова кровотеча.

ВРОДЖЕНІ ПОЛІПОЗНІ СИНДРОМИ

Пацієнти зі спорадичними аденомами, як звичайно, рідко мають більше 10 поліпів. Якщо у хворого виявлено велику кількість поліпів, треба думати про сімейний синдром. Важливо знати, що є два сімейні синдроми, при яких уражені особи мають високий ризик колоректального раку.

Сімейний аденоматозний поліпоз (САП, або FAP)¹ — це захворювання, яке успадковується за автосомно-домінантним типом і трапляється з частотою 1 випадок на 10 000 осіб. Він є наслідком мутації гена APC (*adenomatous polyposis coli*) у п'ятій хромосомі. Це захворювання характеризується прогресуючим розвитком сотень і тисяч невеликих аденоматозних поліпів упродовж всієї прямої і ободової кишки; як звичайно, вони з'являються рано — вже на другому десятиріччі життя. **Середній вік, в якому розвивається рак товстої кишки, становить 39 років, і поява раку невідворотна, якщо не видалити товсту кишку.** При підозрі на САП пацієнта треба скерувати до спеціаліста з медичної генетики для того, щоб з'ясувати такі три моменти:

1. Наявність розладів з боку інших систем органів та потенціал їх виникнення.
2. Консультація щодо доцільності хірургічного втручання.
3. Генетичне обстеження родичів.

Треба пам'ятати, що при САП аденоматозні поліпи можуть також виникати у шлунку, дванадцятипалій і тонкій кишці (у шлунку також і гамартомні поліпи з фу-

¹ У вітчизняній літературі частіше вживають термін "дифузний сімейний поліпоз".

ндальних залоз, які не мають злоякісного потенціалу). Відповідно, у таких хворих є підвищений ризик злоякісних пухлин цих відділів травного каналу (наприклад, карциноми антрального відділу шлунка або періампулярної карциноми дванадцятипалої кишки). Тому їм показане відповідне обстеження.

Другим важливим сімейним синдромом, при якому виявляють аденоматозні поліпи товстої кишки, є *синдром спадкового неполіпозного колоректального раку* (ССНР — HNPCC). Він також успадковується за автосомно-домінантним типом. В уражених осіб також виявляють множинні аденоматозні поліпи, проте їх кількість менша, ніж при САП. Аденоми при цьому синдромі мають певні гістологічні особливості. Їх, як звичайно, виявляють на третьому десятиріччі життя, вони часто мають великі розміри, вільозну структуру і локалізуються переважно у проксимальних відділах товстої кишки. У таких пацієнтів є високий ризик виникнення раку проксимальних відділів товстої кишки; і середній вік, у якому його діагностують, становить 45 років. В осіб з ССНР порівняно із загальною популяцією підвищений ризик як синхронного, так і метакронного раку² товстої кишки.

Генетичні тести для діагностики ССНР у клінічних умовах ще не доступні. Для встановлення цього діагнозу пацієнт має відповідати суворим клінічним критеріям:

1. Три члени сім'ї повинні мати рак товстої кишки, два з них мають бути третьому родичами в першому коліні.

2. Випадки раку товстої кишки повинні бути доведені принаймні у двох поколіннях сім'ї.

3. Принаймні один випадок раку повинен бути діагностований у віці до 50 років.

Є ще низка інших поліпозних синдромів товстої кишки. При цих синдромах поліпоз поєднується з іншою неопластичною патологією або вадами розвитку. Не при всіх із них поліпи є аденоматозними, і, відповідно, в останньому випадку ризик малігнізації невисокий.

Синдром Гарднера. Цей синдром подібний до САП, але характеризується позакишковими проявами: остеомами черепа, епідермальними кістами і пухлинами м'яких тканин, найчастіше — фіброматозом. Успадковується за автосомно-домінантним типом і, вірогідно, мутація подібна до тієї, що є при САП, тому що за характером поліпозного ураження і прогнозом синдром Гарднера аналогічний САП.

Синдром Турко. Це найбільш рідкісний серед аденоматозних поліпозних синдромів. Для цього стану характерне виникнення в молодому віці пухлин центральної нервової системи (медулобластом і гліобластом), порівняно невелика кількість поліпів (20—200) і їх великі розміри (понад 3 см), виникнення колоректальної карциноми на другому-третьому десятиріччі життя. Трапляються пухлини й інших відділів травного каналу. Вважають, що цей синдром гетерогенний і може успадковуватися як за автосомно-рецесивним типом (тоді в батьків не було проявів захворювання), так і за автосомно-домінантним. Може бути пов'язаним також з нововинклого мутацією в одного з батьків. Є випадки виявлення в родині таких пацієнтів синдрому Гарднера.

Синдром Пейтца-Єгерса. При цьому синдромі виявляють меланінову пігментацію шкіри і слизових оболонок у поєднанні з поліпозом травного каналу. Найчастіше поліпи локалізуються в тонкій кишці, у 40% — у шлунку і в 30% — в товстій кишці. Поліпи гамартомні (тобто не неопластичні), тому більшість дослідників не вважає їх передраковим станом, хоча є повідомлення про підвищений ризик злоякісних пухлин травного каналу в таких хворих (зокрема ризик раку тов-

² Синхронний рак — одночасне виникнення пухлин у різних відділах товстої кишки, при метакронному раку вони виникають у різний час (наприклад, через кілька років після видалення першої пухлини).

стої кишки оцінюють у 2—3%). Можуть виникати поліпи й інших порожнистих органів. Є повідомлення про аномалії сечостатевої системи у жінок з цим синдромом, злоякісні пухлини яйників і грудей. Успадковується за автосомно-домінантним типом. До клінічних проявів належать анемія, кишкові кольки, часом — кишкова непрохідність з інвагінацією або без неї.

Синдром Кронкайт-Канада. На відміну від інших, це вроджене неспадкове захворювання, яке виникає в дорослих у різному віці. Воно характеризується дифузним гастроінтестинальним не неопластичним поліпозом (кістозно змінені залози і запалення строми) із запаленням слизової оболонки за межами поліпів. Найбільше ураженими є шлунок і товста кишка. Крім поліпозу, виявляють гіперпигментацію шкіри, алопецію і оніходистрофію. Через запалення травного каналу у хворих розвивається анорексія, болі в животі, водяниста діарея, пізніше — важка кахексія з ентеропатією і втратою білка, водно-електролітні розлади. Етіологія невідома, смертність висока, хоча відомі випадки ремісії. При наявності аденоматозних поліпів (про які повідомляють різні автори) підвищується ризик злоякісних пухлин травного каналу.

Синдром Ковдена. Характеризується ураженням шкіри і слизових оболонок (гіперкератоз, трихоломоми, папіломи), гамартомні поліпи можуть виникати на відрізку всього травного каналу. Клінічне значення цього рідкісного синдрому зумовлене виникненням раку грудей у жінок та аденомами щитоподібної залози. Успадковується за автосомно-домінантним типом.

Ювенільні поліпозні синдроми стоять дещо особібно від перелічених вище через раннє виникнення поліпів і їх клінічні прояви — ще в дитячому віці. Зареєстровані випадки як автосомно-домінантного успадкування, так і спонтанних мутацій. Ювенільний (гамартомний) поліпоз товстої кишки може поєднуватися також з іншими вадами розвитку. Прогноз погіршує важка анемія, дефіцит білка і порушення живлення. У багатьох випадках ювенільні поліпи виявляли одночасно з аденоматозними, а питання, чи можуть аденоматозні вогнища розвиватися в ювенільних поліпах з подальшою малігнізацією, досі дискутується.

Для пацієнтів зі спадковими поліпозними синдромами і членів їх сімей необхідні спеціальні заходи щодо скринінгу і подальшого ведення. Проте важливим є обстеження не лише членів сімей із спадковими поліпозними синдромами. З'ясовано, що і "спорадичні" аденоми або карциноми можуть мати спадкову генетичну причину: під час Національного дослідження поліпів виявилось, що серед батьків та братів і сестер пацієнтів з колоректальними аденомами ризик раку товстої кишки вищий у 1,78 разу, ніж у контрольній групі. Відносний ризик для братів або сестер, якщо аденому в пацієнта виявлено у віці < 60 років, становить 2,59, а якщо в когось із батьків був рак товстої кишки, то відносний ризик зростає до 3,25. **Тому колоноскопію треба виконувати всім близьким родичам пацієнтів з колоректальними аденомами, починаючи з віку 40 років із повторними обстеженнями кожні 3—5 років.**

ГІСТОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОЛІПІВ

Як звичайно, аденоматозні поліпи поділяють на тубулярні, тубуло-вільозні і вільозні (класифікація BOO3). Тубулярні аденоми трапляються найчастіше і становлять 75—87% усіх аденом, тоді як тубуло-вільозні лише 8—15%, а вільозні — 5—10%. Тубулярні аденоми мають порівняно менші розміри: у дослідженні, проведеному у шпиталі Св. Марка, 76% тубулярних аденом були розмірами < 3 см, натомість лише 25% тубуло-вільозних і 14% вільозних аденом мали розміри до 1 см. Таким чином, якщо аденома має великі розміри, є висока ймовірність, що вона вільозна.

Таблиця 1.
Ризик малігнізації при різних типах колоректальних аденом (%)
(Т. Muto зі співавт.)

Розміри	Гістологічна структура		
	Тубулярні	Тубуло-вільозні	Вільозні
< 1 см	1%	4%	10%
1–2 см	10%	7%	10%
> 2 см	35%	46%	53%

У тубулярних аденомах проліферуючий епітелій формує прямі або розгалужені трубчасті структури з диспластичною тканиною, а у вільозних³ — утворює видовжені пальцеподібні випинання, які складаються з диспластичного епітелію. У тубуло-вільозних аденом змішана структура, при якій кожен тип структури повинен становити не менше 25% маси поліпа.

Усі аденоми є неопластичними і мають певний ступінь дисплазії. Ступінь дисплазії (помірний, середній або важкий) визначають на підставі атипії епітелію і порушення архітекτονіки залоз. Під час Національного дослідження поліпів у США, результати якого було опубліковано в 1990 році, при гістологічному дослідженні 3371 аденоми, які було видалено колоноскопично, помірну дисплазію було виявлено у 86% аденом, середню — у 8%, а важку або карциному *in situ* — в 6%. Більші розміри поліпа, більша вираженість вільозної структури і старший вік супроводжуються більшим ризиком дисплазії високого ступеня. Частота малігнізації аденоми зростає пропорційно до розмірів і частки в поліпі вільозної структури (табл. 1).

Дослідники, які брали участь у Національному дослідженні поліпів США (М. J. O'Brien зі співавт., 1990), як й інші автори, схиляються до думки про поділ дисплазії на низький і високий ступінь, вважаючи, що це полегшить інтерпретацію. До поняття “дисплазія високого ступеня” належать зміни, які раніше називали “карцинома *in situ*”, “інтрамукозна карцинома” і “фокальна карцинома”.

Для гіперпластичних (“метапластичних”) поліпів характерна картина видовжених дилатованих крипт. На відміну від аденом мітози виявляють у базальній частині крипт, а в напрямі від крипт до поверхні відзначається явне дозрівання клітин (навіть вважають, що на поверхні клітини “перезрілі”). Сповільнена міграція клітин до поверхні власне і спричинює призводить до характерного зубчастого вигляду залоз при гістологічному дослідженні.

Ювенільні (рентенційні) поліпи вважають гамартомними. Трапляються переважно в дітей і підлітків, хоча їх можна виявити і в дорослих. Являють собою кістозно змінені залози, наповнені слизом. Їх поверхня може бути ерозована, а у стромі відзначають виражені запальні зміни і крововиливи.

Характерною особливістю гамартомних поліпів при синдромі Пейтца-Егерса є аномальна гілляста будова м'язових волокон власної пластинки слизівки, які відділяють окремі групи епітеліальних тубул. Характер епітелію відповідає відділу кишки, де знаходиться поліп.

Лімфоїдні вузлики у товстій кишці не належать до патологічних змін, а є варіантом норми. Це дрібні утвори (1–3 мм), при гістологічному дослідженні яких виявляють зрілі лімфоцити у слизовій оболонці.

³ Синонім, який часто вживається у вітчизняній літературі, — ворсинчасті аденоми.

Невеликі (менше 1 см) тубулярні аденоми трапляються дуже часто. Тільки в незначній частині з них виникають додаткові генетичні порушення, що призводить до їх подальшого росту, зміни структури і малігнізації. “Розповсюдженими” (advanced) або клінічно значущими вважаються аденоми розмірами 1 см і більше, які містять вільозні структури або ділянки дисплазії високого ступеня. Зусилля щодо профілактики колоректального раку нині зосереджені на вчасному виявленні і видаленні саме таких аденом.

Запальні поліпи (за прийнятою у нас термінологією — псевдополіпи)⁴. Це вогнищеві припідняті ділянки грануляційної тканини, які трапляються при запальних захворюваннях кишки (неспецифічному виразковому коліті і хворобі Крона). Гістологічно в них виявляють набряк, фіброз і лімфоцитарну або нейтрофільну інфільтрацію.

Ліпони є найчастішими з підслизових пухлин товстої кишки, хоча й трапляються порівняно рідко (до 1,2% усіх пацієнтів, обстежених колоноскопично). Великі ліпони можуть призвести до обструкції кишки.

РОЗВИТОК КОЛОРЕКТАЛЬНИХ АДЕНОМ І МОЖЛИВОСТІ ЇХ ПЕРВИННОЇ ПРОФІЛАКТИКИ

Вважають, що колоректальні аденоми є моноклональними похідними зі стовбурової епітеліальної клітини, яка зазнала мутації. Для того, щоб аденома стала “розповсюдженою”, потрібна низка додаткових послідовних генетичних мутацій і хромосомних делецій упродовж років. Канцерогенні фактори довкілля можуть взаємодіяти з генетичними змінами, призводячи до злочисного фенотипу. Усе це допомагає зрозуміти, чому більшість невеликих тубулярних аденом упродовж багатьох років не прогресують і навіть можуть зазнавати регресу; тільки у невеликій їх кількості у них розвиваються вільозні зміни та малігнізація.

Як нині вважають, фактори харчування, такі як високий вміст жирів у їжі, малий вміст рослинних волокон, підвищують ризик колоректальних аденом і раку. Відомо, що у країнах з високою частотою аденоматозних поліпів і раку в раціоні населення значну частку становить м'ясо, а порівняно малу — овочі, фрукти і крупи. Згідно з даними епідеміологічних досліджень, із ризиком товстокишкових пухлин пов'язані ожиріння і надто калорійне харчування.

Тому в сучасних рекомендаціях, які ґрунтуються на доказах (у т. ч. в розроблених у Національному інституті раку США), радять споживати їжу з малим вмістом жирів і багату на овочі, фрукти і волокна. Радять також стежити за вагою тіла і відмовитися від куріння та зловживання алкоголем. Вважають, що добавка до харчування 3 г карбонату кальцію (1,2 г чистого кальцію) на добу упродовж принаймні чотирьох років може зменшити частоту рецидивів товстокишкових аденом: у багаточисловому дослідженні їх загальну частоту вдалося знизити на 24% (J. A. Baron зі співавт., 1999). Суттєво, що в осіб старшого віку зменшується також ризик остеопорозу.

⁴ Світова організація ендоскопістів (OMED) рекомендує називати їх виростами (tags) слизівки.

**Процес малігнізації:
від аденоми до аденокарциноми**

Здоровий кишковий епітелій характеризується сталим рівнем проліферації, диференціації, дозрівання і апоптозу (програмованої смерті) клітин. Цей процес викликає повне оновлення епітеліального покриття кишки кожні 6 днів. Процес є суворо регульованим, завдяки чому підтримується гомеостаз між утворенням нових клітин, їх дозріванням і смертю.

У пацієнтів з колоректальними новотворами був фоновий локальний дефект або порушення, який сприяв ненормальній проліферації і диференціації клітин. У деяких хворих з аденомами і карциномами в незмінній слизовій оболонці товстої кишки було виявлено підвищену проліферацію клітин порівняно з контрольними пацієнтами. Порушена і перманентна клітинна реплікація біля поверхні крипт супроводжується порушенням дозрівання клітин і призводить до збільшення кількості поверхневих епітеліальних клітин, а відтак до появи поліпоподібних утворів. На ранній стадії аденома має тубулярну структуру і дисплазію низького ступеня. Невелика частина тубулярних аденом прогресує далі, набуваючи вільозної структури, а дисплазія сягає високого ступеня. Аденокарцинома загалом розвивається менш ніж в 1% випадків.

На молекулярному рівні найраніше виникає мутація гена APC, що призводить до проліферації епітеліоцитів та розвитку ранньої аденоми. Для подальшого розвитку аденоми в рак потрібні суттєві мутації – активація онкогенів: мутація в гені Kras, втрата генів-супресорів пухлин шляхом делеції гена DCC (deleted in colorectal cancer) у 18-й хромосомі та мутації гену 53 у 17-й хромосомі. На підставі спостереження за невидаленими аденомами вважають, що для цього процесу потрібно в середньому 5–10 років. У хворих, у яких виявлені під час іригоскопії поліпи не видаляли, частота розвитку інвазивного раку становила 4% за 5 років, 14% – за 10 років і 35% – за 20 років

(за S. J. Stryker зі співавт., 1987).

Закінчення в наступному числі журналу