

*В.Ю. Пироговський¹, Б.В. Сорокін², С.П. Задорожній¹, Р.К. Тацієв²,
А.О. Тараненко¹, С.О. Злобенець¹, М.М. Лященко¹, С.В. Плем'яник¹, П.Ю. Мурга¹,
У.І. Шетелинець¹, А.Дж. Носс¹*

ПЕРЕДРАКОВІ ЗАХВОРЮВАННЯ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ТА НОВІ МОЖЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА СКРИНІНГУ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ КАПСУЛЬНОЇ ЕНДОСКОПІЇ

¹ - Київська обласна клінічна лікарня, Україна

² - Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ, Україна

Реферат. Тонка кишка - рідкісна локалізація пухлинних процесів. Хвороба Крона, целіакія, сімейний аденоматозний поліпоз - найчастіші фактори ризику неоплазій тонкої кишки. Зазвичай, діагноз часто ставиться у пізніх стадіях, що суттєво погіршує прогноз у таких пацієнтів. Рання діагностика веде до покращення результатів лікування та виживання хворих. Капсульна ендоскопія є найкращим методом діагностики таких уражень.

Ключові слова: тонка кишка, неоплазії, рання діагностика, капсульна ендоскопія

Передракові стани тонкого кишечника на даний час є малодослідженою проблемою сучасної онкології. Пухлини тонкої кишки являють собою лише 1-5 % усіх злоякісних пухлин шлунково-кишкового тракту. Тим не менш, є кілька специфічних передракових захворювань тонкої кишки, у тому числі сімейні поліпозні синдроми, целіакія і хвороба Крона.

У Сполучених Штатах щорічно реєструється приблизно 140 000 нових випадків колоректального раку і 22 000 - раку шлунка, тоді як раку тонкого кишечника - від 4500 до 5000 [1, 2]. Через рідкісність цих пухлин докладні відомості про епідеміологію раку тонкої кишки обмежені. Потрібно щонайменше кілька десятиліть накопичувати достовірні дані канцер-реєстрів, і ці дослідження носять в основному описовий характер [3-10].

Аденокарциноми тонкого кишечника зустрічаються вкрай рідко. Захворюваність оцінюється в 1:3 700 000. При целіакії відносний ризик розвитку аденокарциноми тонкої кишки зростає у 60-80 разів. За результатами нещодавно проведених у Швеції великих популяційних досліджень, у пацієнтів з целіакією і герпетиформним дерматитом було підтверджено підвищений ризик розвитку раку тонкого кишечника.

Чотири основні гістологічні варіанти складають 90 відсотків усіх злоякісних пухлин тонкого кишечника: аденокарцинома, нейроендокринні пухлини (НЕП), лімфоми та саркоми [6]. Перші два варіанти мають схожу відносну частоту і кожен становить від 30 % до 40 %. Саркоми та лімфоми складають відповідно 10-20 % разом; та інші форми - 5-7 % [3, 5-7]. Аденокарциноми найчастіше зустрічаються у дванадцятипалій кишці (62 % за даними Лос-Анджелеського канцер-реєстру) [7]. НЕП та лімфоми, як правило,

спостерігаються у більш дистальних відділах [11]. Саркоми рівномірно розподілені на всьому протязі кишечника. Всього спостерігається 9,9 випадків всіх гістологічних підтипів на 1 000 000 населення [8, 12]. Комбінована статистика з канцер-реєстру Західної Канади дає показник 11:1 000 000 [5]. Це приблизно 1/30 захворюваності на колоректальний рак в межах однієї групи населення. Співвідношення ризику у чоловіків та жінок - 1,2:1,12 [12]. Ризик достовірно збільшується з віком. Більше 90 % пухлин зустрічаються у хворих старше 40 років. У промислово розвинених країнах кореляція з віком відбувається у всіх гістологічних підгрупах, хоча середній вік для лімфоми та саркоми дещо менше, ніж для НЕП і аденокарциноми. Однак лімфоми все-таки зустрічаються у більш молодому віці [13].

Популяційні дослідження в рамках ВООЗ вказують на тенденцію до зростання онкопатології тонкої кишки. Останнє справедливо як для аденокарциноми, так і для НЕП, але найбільш виражено для лімфом - з приблизно 100 000 зареєстрованих нових випадків у 1973 році до 3 000 000 в 1990 році [4]. Цікаво, що це відбувається паралельно збільшенню числа випадків захворювань лімфоною шлунка за той же період часу, що дозволяє припускати спільність етіології. Імуносупресивні стани, такі, як синдром набутого імунodefіциту (СНІД) та посттрансплантаційні, є встановленим фактором ризику лімфом в цілому, однак нічого не відомо про їх конкретну роль у виникненні лімфоми тонкої кишки (ЛТК). *Helicobacter Pylori* асоціюється з шлунковою лімфоною, але зв'язок з ЛТК повністю заснований на гіпотезі.

На сьогоднішній час досліджено широкий спектр потенційних факторів тонкокишкового канцерогенезу. Більшість даних отримано на основі досліджень, які розглядали невелике число випадків, накопичених за багато років. У таких дослідженнях використовували схему "випадок-контроль-порівняння" в спробі знайти асоціації з певними дієтичними, соціальними та конституційними чинниками. У Данії перспективний аналіз когорти 373 пацієнтів, яким був поставлений діагноз хвороби Крона і яких спостерігали протягом від 10 до 15 років, знайдено 2 випадки раку клубової кишки, в порівнянні з

очікуваним коефіцієнтом 0,04 [16]. Таким чином, у цьому дослідженні відносний ризик малігнізації у пацієнтів з хворобою Крона був у 50 разів вище, ніж у населення в цілому. Аналогічне дослідження зі Стокгольма вказує на рівень перевищення у 86 разів [18]. У дослідженні "випадок-контроль" 4 з 19 пацієнтів з анамнезом хвороби Крона понад 15 років мали аденокарциноми клубової кишки [19]. Хоча пацієнти з хворобою Крона мають вищий ризик аденокарциноми тонкої кишки, ризик для інших гістологічних форм у них такий же, як і в популяції в цілому [19]. Три фактори, як відомо, впливають на ризик виникнення малігнізації при хворобі Крона. По-перше, тривалість захворювання - про випадки раку тонкої кишки у хворих з анамнезом менше 10 років практично не повідомлялося. Другий - фактор чоловічої статі. Співвідношення захворюваності чоловіки : жінки - 3:1 [20-22]. Останнім чинником ризику є перенесені шунтуючі оперативні втручання - в цьому випадку пухлина локалізується у виключеному з нормального пасажу сегменті кишки. Виявлено невелике підвищення ризику у пацієнтів, які отримували 6-меркаптопурин [22]. Також виявлено, що у пацієнтів з хворобою Крона голодної кишки був вищий ризик малігнізації у порівнянні з тими, у кого переважає ураження клубової кишки [23]. Висловлюється заклопотаність щодо застосування стриктуропластики при стенотичних та обструктивних ускладненнях [23]. Але на сьогоднішній день ця теорія не продемонструвала такого ризику, було лише 2 повідомлення про рак тонкої кишки у хворих, які перенесли стриктуропластику [24].

Пацієнти з сімейним аденоматозним поліпозом (FAP) мають високий ризик малігнізації поліпів, зокрема, дванадцятипалої кишки. Малігнізовані поліпи дванадцятипалої та голодної кишок є найбільш поширеними позатовстокишковими проявами у пацієнтів з FAP і другою за частотою причиною смерті серед них [25]. Приблизно у 3 % випадків розвивається дуоденальна аденокарцинома [26].

Крім того, хворі із спадковим неполіпозним колоректальним раком (HNPCC) також схильні до вищого ризику раку тонкої кишки. Два дослідження спеціально розглянули цю проблему. Ці дослідження показують ризик 1 % у таких пацієнтів. Це менше, ніж ризик, пов'язаний з FAP, але значно вище, ніж ризик для населення в цілому [27, 28].

Тонкокишкові пухлини пов'язані з іншими злоякісними пухлинами, в тому числі спадковими і неспадковими формами колоректального раку. Навіть спорадичний колоректальний рак може бути пов'язаний з підвищеним ризиком. З даних ГЕЕ, зібраних у період між 1973 і 1988 роками, було вивчено асоціацію між 2581 випадками тонкокишкового раку у сполученні з іншими пухлинами. Це дослідження показало, що відносний ризик для колоректального раку був 5,0 у чоловіків та 3,7 у жінок [29]. Ризик розвитку раку тонкої кишки після аденокарциноми прямої кишки також зріс до 7,1 у чоловіків і до 9,0 у жінок. З реєстрів Манітоби та Британської Колумбії 54 з 128 пацієнтів з тонкокишковим раком також мали злоякісну пухлину іншої локалізації [30]. Це вказує на зростання більше ніж у 8 разів загальної онкозахворюваності у даній групі пацієнтів. 38 з цих асоційованих пухлин були діагностовані до раку тонкої кишки, 8 були синхронні з ним, і 6 - метакронні. Найпоширеніші асоційовані локалізації - раку товстої кишки, передміхурової залози, жіночих статевих органів і легень.

Наприклад, у клініці Kaiser Permanente у Лос-Анджелесі за 6 років серед 61 пацієнтів, хворих на рак тонкої кишки, у 7 розвинувся інший первинний рак [31]. Ці нові пухлини включали 3 випадки раку молочної залози, та по одному - рак прямої кишки, нирково-клітинний рак, лімфому і меланому. Згідно Гавайського канцерреєстру з 1960 по 1989 рік, у 11 пацієнтів були інші пухлини [32].

Вплив променевої терапії призводить до значного довгострокового пошкодження тонкої кишки. Випромінювання може також збільшити



Рис. 1. Лімфофолікулярна гіперплазія



Рис. 2. Пухлиноподібне утворення клубової кишки

ризик раку тонкої кишки. Наприклад, порівняли 49 828 жінок з раком шийки матки, які отримали лікування променевою терапією, та 16 713 жінок контрольної групи. Відносний ризик становить 1,8 % і залишається високим протягом 30 років після лікування [36].

При целиакії при тривалому перебігу захворювання (понад 10 років) можуть розвиватися Т- та В-клітинні, а також MALT-лімфоми, рідше - аденокарциноми. Ризик розвитку Т-клітинної лімфоми, за різними даними, складає в середньому 19,2 %, неходжкінської лімфоми - 3,1 %. Хоча зв'язок між целиацією і невеликими тонкокишковими аденокарциномами відомий давно, ці дані орієнтовані тільки на невелике число пацієнтів, а більшість існуючих літературних посилань - це окремі клінічні випадки, або невеликі серії випадків. У великому спільному дослідженні, проведеному у Великобританії, було виявлено 259 злоякісних новоутворень у пацієнтів з целиацією [37]. 19 із них - невеликі аденокарциноми кишечника, порівняно з очікуваною захворюваністю - 0,23 випадків. Підвищення ризику лімфоми і аденокарциноми тонкої кишки не залежало від клінічних або гістологічних результатів дотримання безглютенової дієти. Відносний ризик малігнізації був 82,6, що еквівалентно ризику раку товстої кишки серед населення в цілому.

У нашій клініці за період з травня 2011 року по травень 2013 року було обстежено 166 пацієнтів із застосуванням методики капсульної ендоскопії. Із загального числа обстежених було виявлено хворобу Крона - у 36,7 % випадків, целиацію - у 1,6 %, новоутворення тонкого кишечника - у 2,4 %, з них 1 - на фоні хвороби Крона.

Клінічне спостереження 1.

Хворий Ч., 43 роки, поступив зі скаргами на здуття живота, періодичні проноси до 3 разів на добу. Хворіє близько 3-х років, за медичною допомогою не звертався. При діагностичній ілеоколоноскопії виявлено ерозивний ілеїт та проктит, гістологічно підтверджено хворобу Крона. При капсульній ендоскопії виявлено типову ендоскопічну картину хвороби Крона тонкої кишки з мультифокальним ураженням, в дистальній третині клубової кишки виявлено пухлинноподібне утворення, недосяжне для колоноскопа, розмірами 16x9 мм, з ерозованою поверхнею (рис.1), пацієнт скерований на ендоскопію з метою уточнення локалізації та гістологічної верифікації утворення, призначено базисну терапію хвороби Крона, на момент написання публікації дані про пацієнта відсутні.

Таким чином, рак тонкої кишки - рідкісне захворювання. Поточна інформація показує збільшення числа випадків цих незвичайних пухлин, особливо лімфоми тонкої кишки. Ризик збільшується з віком, у чоловіків ризик трохи вищий, ніж у жінок. Особи, які страждають від FAP або тривалої хвороби Крона, мають більш високий ризик в порівнянні з загальним населенням. Капсульна ендоскопія є безпечним методом діагностики та скринінгу у хворих з передраковими станами тонкого кишечника.

V.Yu. Pirogovskiy, B.V. Sorokin, S.P. Zadorozhniy, R.K. Tashiev, A.O. Taranenko, S.O. Zlobanets, M.M. Lyashenko, S.V. Plemyanik, P.Yu. Murga, U.I. Shetelinets, A.Dj. Noes

Precancerous Lesions of the Small Intestine. Current State and New Possibilities of Diagnostics and Screening by Capsule Endoscopy

Literature Review. Small intestine is a rare localization of tumor processes. Crohn's disease, celiac disease, family adenomatous polyposis are the most frequent risk factors for malignancy of the small intestine. The disease is usually diagnosed at advanced stages that significantly worsens prognosis for these patients. Early diagnostics leads to better treatment results and survival of patients. Capsule endoscopy is the best method for diagnosis of such lesions (Arch. Clin. Exp. Med.—2013.—Vol.22, №1. — P. 108-111).

Keywords: the small intestine, neoplasia, early diagnosis, capsule endoscopy

Предраковые заболевания тонкого кишечника. Современное состояние проблемы и новые возможности диагностики и скрининга с использованием капсульной эндоскопии

Обзор литературы. Тонкий кишечник - редкая локализация опухолевых процессов. Болезнь Крона, целиакия, семейный аденоматозный полипоз - самые частые факторы риска неоплазий тонкой кишки. Обычно диагноз часто ставится на поздних стадиях, что существенно ухудшает прогноз у таких пациентов. Ранняя диагностика приводит к улучшению результатов лечения и выживаемости больных. Капсульная эндоскопия является самым лучшим методом диагностики таких поражений (Арх. клин. эксп. мед.—2013.— Т.22, №1.—С. 108-111).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Aarnio M.* Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome / M. Aarnio, J.P. Mecklin, L.A. Aaltonen [et al.] // *Int. J. Cancer.* — 1995. — Vol. 64, No. 6. — P. 430-433.
2. *Chen C.C.* Risk factors for adenocarcinoma and malignant carcinoids of the small intestine: preliminary findings / C.C. Chen, A.I. Neugut, H. Rotterdam // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* — 1994. — Vol. 3, No. 3. — P. 205-207.
3. *Chow J.S.* A population-based study of the incidence of malignant small bowel tumors: SEER, 1973-1990 / J.S. Chow, C.C. Chen, H. Ahsan, A.I. Neugut // *Int. J. Epidemiol.* — 1996. — Vol. 25, No. 4. — P. 722-725.
4. *DiSario J.A.* Small bowel cancer: epidemiological and clinical characteristics from a population-based registry / J.A. DiSario, R.W. Burt, H.V. McWhorter // *Am. J. Gastroenterol.* — 1994. — Vol. 89, — P. 699-701.
5. *Dozois R.R.* The Peutz-Jeghers syndrome: is there a predisposition to the development of intestinal malignancy? / R.R. Dozois, E.S. Judd, D.C. Dahlin [et al.] // *Arch. Surg.* — 1969. — Vol. 98, No. 5. — P. 509-516.
6. *Futami K.* Role of stricturoplasty in surgical treatment of Crohn's disease / K. Futami, S. Arima // *J Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 40, No. 16. — P. 35-39.
7. *Galle T.S.* Causes of death in familial adenomatous polyposis / T.S. Galle, K. Juel, S. Bulow // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 34, No. 8. — P. 808-812.
8. *Kleinerman R.A.* Second primary cancer after treatment for cervical cancer: an international cancer registries study / R.A. Kleinerman, J.D. Boice, H.H. Storm [et al.] // *Cancer.* — 1995. — Vol. 76, No. 3. — P. 442-452.

9. *Lashner B.A.* Risk factors for small bowel cancer in Crohn's disease / B.A. Lashner // *Dig Dis Sci.* – 1992. – Vol. 37, No. 8. – P. 1179-1184.
10. *Marchetti F.* Adenocarcinoma arising from a strictureplasty site in Crohn's disease: report of a case / F. Marchetti, V.W. Fazio, G. Ozuner // *Dis Colon Rectum.* – 1996. – Vol. 39, No. 11. – P. 1315-1321.
11. *Martin R.G.* Malignant tumors of the small intestine / R.G. Martin // *Surg. Clin. North. Am.* – 1986. – Vol. 66, No. 4. – P. 779-785.
12. *Munkohlm P.* Intestinal cancer risk and mortality in patients with Crohn's disease / P. Munkohlm, E. Langholz, M. Davidsen [et al.] // *Gastroenterology.* – 1993. – Vol. 105, No. 6. – P. 1716-1723.
13. *Neugut A.I.* The epidemiology of cancer of the small bowel / A.I. Neugut, J.S. Jacobson, S. Suh [et al.] // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 1998. – Vol. 7, No. 3. – P. 243-251.
14. *Neugut A.I.* The association between cancers of the small and large bowel / A.I. Neugut, J. Santos // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 1993. – Vol. 2, No. 6. – P. 551-553.
15. *Persson P.G.* Crohn's disease and cancer: a population-based cohort study / P.G. Persson, P. Darlen, O. Bernell [et al.] // *Gastroenterology.* – 1994. – Vol. 107, No. 6. – P. 1675-1679.
16. *Reid J.D.* Intestinal carcinoma in the Peutz-Jeghers syndrome / J.D. Reid // *JAMA.* – 1974. – Vol. 229, No. 7. – P. 833-834.
17. *Riberio M.B.* Adenocarcinoma of the small intestine in Crohn's disease / M.B. Riberio, A.J. Greenstein, T. Heimann [et al.] // *Surg Gynecol Obstet.* – 1991. – Vol. 173, No. 5. – P. 343-349.
18. *Ripley D.* Increased incidence of second malignancies associated with small bowel adenocarcinoma / D. Ripley, B.H. Weirnerman // *Can. J. Gastroenterol.* – 1996. – Vol. 11, No. 1. – P. 65-68.
19. *Swinson C.M.* Coeliac disease and malignancy / C.M. Swinson, G. Slavin, E.C. Coles [et al.] // *Lancet.* – 1983. – Vol. 1, No. 8316. – P. 111-115.
20. *Weiss N.S.* Incidence of histologic types of cancer of the small intestine / N.S. Weiss, C.P. Yang // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1987. – Vol. 78, No. 4. – P. 653-656.

Надійшла до редакції: 17.07.2013 р.