

НИИ онкологии
им. проф. Н.Н. Петрова,
Санкт-Петербург

*Стадия заболевания и
степень дифференцировки
опухоли являются
основными параметрами,
определяющими тактику
лечения и прогноз при раке
толстой кишки (РТК).*

А КЛИНИКО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА: ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, ПРОФИЛАКТИКА, ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ

Е.Н. Имянитов

Эпидемиология

Рак толстой кишки (РТК) считается исключительно частой патологией: индивидуальный риск развития данного заболевания достигает 5–6%. Ежегодно в мире диагностируется около 1 миллиона новых случаев РТК. Пятилетняя выживаемость при РТК составляет примерно 60% в развитых странах и менее 40% в государствах с ограниченными ресурсами. Главным фактором риска развития колоректального рака является пожилой возраст: вероятность возникновения РТК существенно возрастает после 55 лет и становится особенно заметной после 70–75 лет [2, 7, 21].

РТК характеризуется колоссальными географическими и этническими колебаниями встречаемости. Принято считать, что колоректальные раки более характерны для индустриализованных государств земного шара. Подобное представление в целом соответствует действительности: РТК отмечается исключительно часто в США, Канаде, Японии, в то время как его встречаемость в Индии, Китае, Вьетнаме примерно в 10–20 раз ниже. Предполагается, что причины подобных различий связаны с характером питания: в регионах с «западным» стилем жизни наблюдается высокое потребление мясных продуктов и жиров животного происхождения, тогда как в менее богатых странах преобладающую часть рациона составляет растительная пища, в частности фрукты и овощи. Следует подчеркнуть, что роль диеты в формировании риска развития РТК выглядит очевидной лишь в наблюдениях описательного характера. Тщательно спланированные проспективные исследования, выполненные в русле аналитической эпидемиологии, заставляют воздерживаться от окончательных выводов [2].

Влияние «западного» образа жизни на риск развития РТК можно также объяснить сочетанием таких факторов, как чрезмерное питание и недостаточная физическая активность. Многие эпидемиологические исследования подтверждают существование определённой взаимосвязи между избыточной массой тела и вероятностью возникновения опухолевого процесса в толстой кишке. Однако в данном случае достаточно сложно выделить главный фактор риска: действительно, ожирение может быть связано не только с нарушением баланса между количеством потребляемых калорий и физической нагрузкой, но и с особенностями утилизации потребляемой энергии. В медицинской литературе также часто упоминается вредоносное влияние жареных и копчёных продуктов на риск развития колоректального рака. Хотя жарка и копчение пищи, безусловно, сопровождаются накоплением в ней определённых канцерогенных веществ, прямых доказательств влияния подобной обработки продуктов на заболеваемость РТК пока не получено. Интересно, что многие эпидемиологические исследования настаивают на ассоциации между заядлым курением и умеренным увеличением риска развития РТК [2].

В целом, эпидемиологические работы не позволяют убедительно объяснить происхождение большинства случаев РТК. Во многом такая ситуация связана с трудностями методологического характера: многие научные данные свидетельствуют о принципиально разных механизмах канцерогенеза в проксимальных и дистальных отделах толстой кишки; особого внимания заслуживает мнение о необходимости выделения в независимую нозологическую группу новообразований прямой кишки. Однако трудности диагностики и регистрации РТК приводят к тому, что большинство медицинских организаций не ведут раздельного учёта

заболеваемости для разных отделов толстой кишки. Неудивительно, что подобный «смешанный» характер статистики является критическим препятствием при поиске факторов риска развития РТК [2, 7].

Проксимальные и дистальные раки толстой кишки

Условная граница между проксимальным (правым) и дистальным (левым) отделом толстой кишки проходит по селезёночному изгибу. Таким образом, к проксимальным участкам относят слепую кишку, а также восходящий и поперечный фрагменты ободочной кишки; нисходящая часть ободочной кишки, сигмовидная кишка и прямая кишка образуют дистальную порцию органа. Существенно, что проксимальные и дистальные отделы толстой кишки демонстрируют значимые различия в отношении эмбрионального происхождения, морфологических и биохимических характеристик, а также паттерна экспрессии генов. Неудивительно, что проксимальные и дистальные РТК также заметно отличаются друг от друга. Необходимость выделения, как минимум, двух форм РТК была впервые сформулирована относительно недавно, лишь в 1990 г. [4]. Среди больных проксимальным РТК преобладают женщины, тогда как дистальный РТК более характерен для мужчин. Правосторонние опухоли зачастую демонстрируют относительно сохраненный кариотип, в то время как левосторонним локализациям присущи комплексные хромосомные аномалии. Наиболее важен тот факт, что проксимальные РТК относительно чувствительны к терапии фторпиримидинами; напротив, дистальные опухоли толстой кишки зачастую характеризуются резистентностью к фторурацилу и его аналогам [15, 19].

Наследственные и спорадические РТК

В то время как роль внешних факторов в формировании риска развития РТК продолжает обсуждаться, представления о наследственном компоненте в патогенезе опухолей толстой кишки стали носить вполне оформленный характер [8]. До 5% РТК составляют наследственные раки, предрасположенность к которым передаётся по аутосомно-доминантному типу. Наследственные РТК-ассоциированные синдромы подразделяются на 2 группы. Первую составляет так называемый семейный полипоз толстой кишки (FAP, familial adenomatous polyposis). Он проявляется возникновением сотен полипов толстой кишки, некоторые из которых неминуемо трансформируются в злокачественную опухоль. FAP-синдром чаще всего сопряжён с мутацией в гене APC, хотя сходные по клинической картине проявления могут вызываться повреждениями некоторых других генов, например MYH. Вторая группа наследственных РТК ассоциирована с так называемым синдромом наследственного неполипозного рака толстой кишки (HNPCC, hereditary non-polyposis colorectal cancer). HNPCC-синдрому присуще существование фенокопий, т.е. наличие нескольких генов (hMLH1, hMSH2, hMSH3, hMSH6, hPMS2), мутация в которых вы-

зывает идентичные фенотипические отклонения. Все перечисленные гены отвечают за «мисматч» репарацию ДНК; их инактивация проявляется картиной так называемой «микросателлитной нестабильности» (см. ниже).

Большинство РТК возникают спорадически. Предполагается, что риск спорадического РТК может модифицироваться нормальными вариациями генома – генными полиморфизмами. Однако многочисленные попытки обнаружить взаимосвязь между риском развития РТК и генетическим полиморфизмом систем метаболизма канцерогенов, репарации ДНК, контроля клеточного цикла и т.д. не привели к сколь-либо значимым результатам [6].

Варианты молекулярного патогенеза РТК

Интересной особенностью РТК является существование принципиально разных вариантов молекулярного патогенеза этого заболевания. Более 85% РТК демонстрируют так называемую хромосомальную нестабильность (chromosomal instability, CIN), выражающуюся в множественных делециях, амплификациях и перестройках больших участков хромосом. Подобное состояние генома характерно практически для всех новообразований, включая раки молочной железы, яичника, предстательной железы, желудка и т.д. Механизмы возникновения хромосомальной нестабильности изучены плохо; одним из иницирующих звеньев может служить мутация в гене BUB1. Альтернативный вариант патогенеза РТК подразумевает упомянутую выше микросателлитную нестабильность (microsatellite instability, MSI). ДНК подобных опухолей содержит огромное количество микромутаций, поражающих моно-, ди- и тринуклеотидные повторы (RER+, replication error phenotype); в то же время структура хромосом в MSI+ РТК остаётся достаточно интактной. В последнее время стали выделять новый тип патогенеза РТК, который проявляется в избыточном метилировании так называемых CpG островков (CpG island methylator phenotype, CIMP). Обозначение CpG применяется для пар цитозин-гуанин, расположенных последовательно на одной и той же цепи ДНК. Цитозины, предшествующие гуанину, демонстрируют повышенную чувствительность к метилированию. Регуляторные (промоторные) обрести генов характеризуются накоплением большого количества CpG пар. Если последние подвергаются метилированию, то происходит угнетение транскрипции соответствующего гена. CIMP+ фенотип может ассоциироваться с MSI+ фенотипом, так как нестабильность баланса метилирования зачастую приводит к инактивации гена hMLH1 [3, 13, 17].

Гены, вовлечённые в патогенез РТК

Патогенез РТК включает как активацию онкогенов, так и инактивацию супрессорных генов. Примерно в половине РТК отмечаются мутации в «горячих» кодонах гена KRAS. Мутация KRAS препятствует отщеплению фосфатной группы от кофактора данного белка, гуанозин-три-

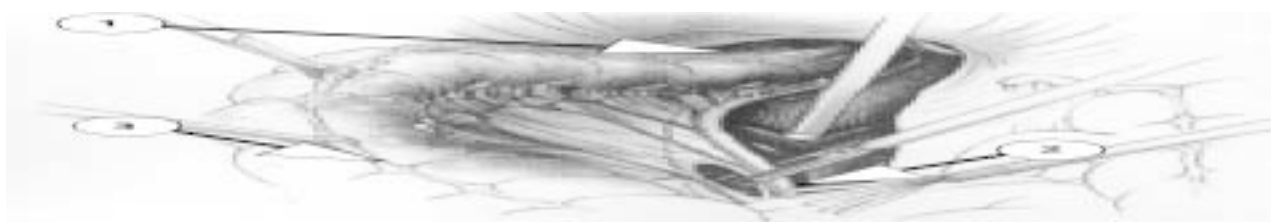


Рис. 1. Стадийность молекулярного патогенеза рака толстой кишки. Этот рисунок заимствован из работы [9], которая очень быстро стала исторической. В честь автора генетической модели колоректального туморогенеза, Берта Фогельштайна (Bert Vogelstein), данную схему иногда шутливо называют «фогельграммой».

фосфата (ГТФ), т.е. нарушает механизм негативной ауторегуляции его активности. В результате мутированный KRAS инициирует митогенный сигнал, что способствует безостановочному делению стволовых клеток кишечного эпителия. Наиболее известным супрессорным геном, вовлечённым в развитие РТК, является ген p53. Ген p53 отвечает за стабильное состояние генома; при возникновении повреждений ДНК происходит активация p53, что в конечном счёте приводит к суициду клетки-хозяина – апоптозу. Инактивация гена p53 позволяет клетке накапливать мутации, в том числе повреждения, которые активируют онкогены и инактивируют антионкогены. Мутации в гене p53, как правило, носят «точковый» характер, хотя могут наблюдаться и его делеции. С инактивацией гена p53 принято связывать частую встречаемость потерь гетерозиготности хромосомы 17p в РТК [11, 14].

Другим характерным для РТК повреждением является инактивация гена APC, расположенного на хромосоме 5q. Ген APC участвует в процессах клеточной адгезии и является составляющей сигнального каскада Wnt. В РТК с интактным APC часто отмечается повреждение другого участника Wnt-каскада – гена бета-катенина. Перечисленные нарушения в конечном счёте приводят к активации транскрипции ряда онкогенов, например MYC и CCND1. Делеции хромосомы 18q раньше связывали с инактивацией супрессорного гена DCC. За последнее время к генам-кандидатам, расположенным в этом регионе, прибавились SMAD2 и SMAD4 [11, 14].

Следует отметить, что РТК является идеальной моделью для изучения фундаментальных аспектов канцерогенеза. Для РТК в наивысшей степени характерна стадийность морфологической трансформации, которая, в свою очередь, обусловлена стадийностью накопления РТК-ассоциированных мутаций в онкогенах и супрессорных генах (рис. 1). Работы, посвящённые молекулярным закономерностям прогрессии неопластических изменений кишечного эпителия, стали классикой молекулярной онкологии [8, 9, 14].

Ранняя диагностика и скрининг РТК

Колоректальные раки представляют исключительную привлекательную мишень для онкологического скрининга. Действительно, РТК отличается чрезвычайно высокой встречаемостью, что оправдывает регулярное обследование здоровых индивидуумов. Более того, как упоминалось выше, для РТК типична чёткая, растянутая

во времени стадийность злокачественной трансформации. Существенно, что ранние стадии заболевания характеризуются прекрасным прогнозом, в то время как РТК практически неизлечим при запущенном процессе. Не один из существующих на сегодняшний день подходов не пригоден для скрининга злокачественных новообразований толстой кишки. Колоноскопия – наиболее надёжный метод ранней диагностики РТК – не может широко использоваться в профилактических целях вследствие своего полунинвазивного характера, риска осложнений, а также высокой себестоимости. Определённую популярность получили биохимические и иммуногистохимические тесты, идея которых основывается на обнаружении скрытой крови в фекалиях пациента. Однако эти подходы не удовлетворяют потребностям клинической онкологии из-за низкой чувствительности и специфичности. Действительно, далеко не все РТК характеризуются кровотечением. С другой стороны, скрытое кровотечение может сопровождать многие неонкологические заболевания; более того, нарушение подготовительной диеты со стороны пациента, а именно, употребление в пищу кровь-содержащих продуктов (мяса), также приводит к ложноположительным результатам [5, 20].

Большие надежды возлагаются на использование достижений молекулярной медицины для ранней диагностики и скрининга РТК. Принцип соответствующих методик основывается на обнаружении в фекалиях ДНК-молекул, несущих РТК-ассоциированные мутации. Целесообразность данного подхода подкрепляется сведениями о повышенном слущивании опухолевых клеток в просвет кишечника, а также фактом уникальной чувствительности полимеразной цепной реакции (ПЦР), применяемой



Рис. 2. Микросателлитная нестабильность (RER+ фенотип) в опухолях толстой кишки.