

УДК 616.348-002

© Гусев А.В., ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2022

Обзор/Review



СКРИНИНГ ДИСПЛАЗИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОЛСТОЙ КИШКИ И КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И МЕТААНАЛИЗОВ

А.В. ГУСЕВ

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника № 23 Департамента здравоохранения города Москвы». 109431, Москва, Россия

Резюме

Язвенный колит (ЯК) является фактором риска развития дисплазии, связанной с воспалением или дисплазией, связанной с колитом (колит-ассоциированная дисплазия - КАД). Эта трансформация является результатом хронического воспаления, которое вызывает изменения в пролиферации, выживаемости и миграции эпителия посредством индукции хемокинов и цитокинов. Существуют заметные различия в профилях генетических мутаций между КАД у пациентов с ЯК и колоректальным раком (КРР) в общей популяции. Колоноскопия является ведущим методом наблюдения и лечения дисплазии у этих пациентов. Существует несколько методов повышения качества эндоскопии для лучшего выявления диспластических или опухолевых поражений, включая использование исследования в белом свете высокой четкости и колоноскопии с улучшенным изображением. Рекомендации по клинической практике, касающиеся стратегий наблюдения при ЯК, были предложены различными сообществами по вопросам ЖКТ, и в целом между ними существует согласие – при выявлении дисплазии, если это возможно, необходимо провести эндоскопическое удаление измененного участка ткани. При лечении КАД использовались передовые методы, такие как эндоскопическая резекция слизистой оболочки и эндоскопическая подслизистая диссекция. Однако в настоящий момент, хирургическое лечение остается основным методом лечения таких поражений, и в данном случае, когда эндоскопическая резекция невозможна, рекомендуется оперативное лечение в объеме колпроктэктомии с последующим формированием тонкокишечного резервуара и илеоанального анастомоза. Исследование проведено в рамках проекта Департамента здравоохранения города Москвы «Научная лаборатория «Московская поликлиника».

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника; язвенный колит; рак; колит-ассоциированная дисплазия; хромоэндоскопия.

Конфликт интересов отсутствует.

Для цитирования: Гусев А.В. Скрининг дисплазии слизистой оболочки толстой кишки и колоректального рака у пациентов с язвенным колитом. обзор литературы и метаанализов. *Московский хирургический журнал*, осень 2022. Спецвыпуск. С. 52-60 <https://doi.org/10.17238/2072-3180-2022-52-60>

SCREENING OF DYSPLASIA OF THE COLON MUCOSA AND COLORECTAL CANCER IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS. REVIEW OF LITERATURE AND META-ANALYSES

ALEXANDER V. GUSEV

State Budgetary Healthcare Institution "City Polyclinic No. 23 of the Moscow City Health Department". 109431, Moscow, Russia

Abstract

Ulcerative colitis (UC) is a risk factor for inflammation-related dysplasia or colitis-related dysplasia (colitis-associated dysplasia - CAD). This transformation is the result of chronic inflammation, which causes changes in the proliferation, survival and migration of the epithelium through the induction of chemokines and cytokines. There are noticeable differences in the profiles of genetic mutations between CAD in patients with UC and colorectal cancer (CRC) in the general population. Colonoscopy is the leading method of observation and treatment of dysplasia in these patients. There are several methods to improve the quality of endoscopy for better detection of dysplastic or tumor lesions, including the use of high-definition white light examination and colonoscopy with improved image. Recommendations on clinical practice regarding strategies for monitoring UC have been proposed by various gastrointestinal communities, and in general there is agreement between them - if dysplasia is detected, if possible, endoscopic removal of the altered tissue site should be performed. Advanced methods such as endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection were used in the treatment of CAD. However, at the moment, surgical treatment remains the main method of treating such lesions, and in this case, when endoscopic resection is not possible, surgical treatment in the volume of coloproctectomy with subsequent formation of a small intestinal reservoir and ileoanal anastomosis is recommended. The study was carried out as part of the project of the Department of Health of the city of Moscow "Scientific laboratory" Moscow polyclinic".

Key words: inflammatory bowel diseases; ulcerative colitis; cancer; colitis-associated dysplasia; chromoendoscopy.

Conflict of interest: none.

For citation: Gusev A.V. Screening of dysplasia of the colon mucosa and colorectal cancer in patients with ulcerative colitis. review of literature and meta-analyses. *Moscow Surgical Journal*, Autumn 2022, special Issue, pp. 52-60 <https://doi.org/10.17238/2072-3180-2022-52-60>

Введение

Колоректальный рак (КРР) является третьим по распространенности раком и второй по распространенности причиной смерти от рака [1]. В дополнение к статистике летальных исходов, КРР захватывает еще и финансовую сторону (11 % от всех затрат на лечение рака) [2]. Предполагается, что примерно половине случаев КРР можно предотвратить и/или снизить риски заболеваемости КРР [3]. Существует множество изменяемых факторов риска, связанных с развитием КРР. Однако наличие язвенного колита (ЯК) и последующее прогрессирование в колит-ассоциированную дисплазию (КАД) создают определенные проблемы в отношении наблюдения и лечения дисплазии.

По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний, пожизненный риск КРР в общей популяции составляет примерно 4 % [3], а риск колит-ассоциированной дисплазии у пациентов с ЯК, по оценкам, составляет от 8 % до 18 % после 30 лет заболевания и может быть в 4 раза выше у пациентов с сопутствующим первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) [4, 5, 6, 7]. Считается, что связь между ЯК и КАД обусловлена длительным воспалением, а риск развития КРР соответствует тяжести и продолжительности заболевания [8, 9].

Предполагается, что подавляющая часть КРР при ЯК возникает в результате дисплазии, связанной с воспалением, а не единичными аденомами, поэтому для этой популяции пациентов были разработаны альтернативные рекомендации по наблюдению. Во всех современных рекомендациях подчеркивается роль эндоскопии для раннего выявления дисплазии и рака [9, 10, 11, 12]. В то время как колоноскопия считается золотым стандартом для скрининга КРР в общей популяции, это единственный метод, рекомендуемый для скрининга КАД и может выполняться с использованием прицельной биопсии с хромоэндоскопией или выборочной биопсией с помощью эндоскопии с белым светом. При этом, первичный скрининг КАД среди пациентов с ЯК соответствует примерно 90 %; однако при последующих обследованиях наблюдается снижение показателей: от 76 % до 78 % пациентов, что в свою очередь несколько лучше по сравнению с 68,8 % населения в целом [13, 14, 15]. Снижение данных показателей связано с тем, что проведение скрининга КАД невозможно выполнить, так как пациенты часто ссылаются на дискомфорт при процедуре или подготовке кишечника и, как следствие, отказываются от колоноскопии [16]. Так, например, пациенты с ЯК могут неохотно проходить повторные колоноскопии с необходимой частотой, особенно в период ремиссии. Врачи общей практики сообщают о неуверенности в наблюдении за пациентами с ЯК, даже несмотря на то, что ожидается, что они будут управлять заболеванием [17, 18]. Кроме того, гастроэнтерологи последо-

вательно следуют рекомендациям по наблюдению, в основном из-за дебатов об эффективности и рентабельности [14, 19].

Целью этой статьи является обзор недавних исследований и последних рекомендаций по наблюдению за дисплазией при ЯК, которые, если их не учитывать, могут привести к последующему развитию КАД.

Таким образом, в качестве основной задачи данного обзора, является отображение общего подхода к наблюдению за раком и дисплазией при ЯК.

Патогенез колит-ассоциированной дисплазии

Считается, что КАД является результатом хронического воспаления, которое вызывает изменения в пролиферации, выживаемости и миграции эпителия под действием различных хемокинов и цитокинов [20]. В то время как КРР развивается из одного или двух очагов дисплазии и/или аденомы, считается, что КАД развивается из множественных диспластических очагов, при которых хронически воспаленная слизистая оболочка вызывает гистологические изменения [20]. Дисплазия подразделяется на дисплазию низкой степени (ДНС) и дисплазию высокой степени (ДВС). ДНС характеризуется цитологическими изменениями, такими как ядерная атипия, и несет относительно низкий риск злокачественной трансформации. Напротив, ДВС демонстрирует цитологические и архитектурные изменения, и представляет собой более высокий риск злокачественной трансформации. Иногда результаты биопсии могут трактоваться как неопределенные для дисплазии, если присутствует острое воспаление, которое может маскировать или имитировать диспластические изменения.

Анализ КРР и КАД из Атласа генома рака продемонстрировал отчетливый профиль мутаций у пациентов с КАД. Хотя в обоих случаях наблюдается одинаковая частота приобретенных генетических аномалий, таких как хромосомная нестабильность (CSI) и микросателлитная нестабильность (MSI), существуют заметные различия во времени и частоте последовательных аномалий. В целом, мутации p53, как правило, появляются часто и на ранних стадиях КАД, в то время как мутации APC возникают позже. Мутации K-RAS появляются нечасто. Альтернативно, мутации APC и K-RAS часто и рано встречаются при КРР, тогда как мутации p53 развиваются позже в ходе канцерогенеза [21].

Длительная инфильтрация воспалительных клеток приводит к выработке провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF-α) и хемокинов, которые активируют ядерные факторы транскрипции (NF-κB и STAT3) для поддержания воспаления и стимулирования канцерогенеза через потерю гена-супрессора опухоли p53 и активации NF-κB и STAT3. Потеря p53 способствует неконтролируемому росту клеток и

ингибирует апоптоз, усиливая опосредованное цитокинами повреждение ДНК. Активные факторы транскрипции стимулируют выработку цитокинов и активных форм кислорода (АФК) и усиливают протоонкогенную экспрессию MYC. Эта петля обратной связи воспаления, повреждения ДНК и роста клеток в конечном итоге приводит к ремоделированию внеклеточного матрикса и метастазированию [20, 22, 23]. Наконец, было показано, что чрезмерный рост генотоксичных микроорганизмов приводит к дисбактериозу, как фактору риска канцерогенеза через снижение выработки противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10. Учитывая высокую распространенность дисбактериоза кишечника при ЯК, необходимы дальнейшие исследования для изучения этих предварительных результатов [24].

Патогенез КАД включает сложную систему взаимодействий между окружающей средой, кишечным микробиомом и генетикой. Нарушение регуляции этих систем приводит к хроническому состоянию воспаления, которое со временем вызывает клеточные и архитектурные изменения и в конечном итоге развивается в КАД.

Методы наблюдения

Учитывая высокий риск КАД, возникающий в результате дисплазии у пациентов с ЯК, эндоскопический скрининг рекомендуется всем пациентам с левосторонним (поражена примерно треть толстой кишки) или тотальным поражением, начиная с 8 лет после появления симптомов. Очень немногие виды рака развиваются до 8–10 лет после появления симптомов, поэтому экономически неэффективно проводить скрининг пациентов раньше. Единственным исключением является ПСХ, при котором пациенты должны проходить скрининговую колоноскопию во время постановки диагноза и далее каждый год после этого [9, 10, 11, 12]. Пациенты с язвенным проктитом и проктосигмоидитом не имеют значительно повышенного риска КАД по сравнению с общей популяцией и должны следовать обычным рекомендациям по скринингу KPP [25, 26].

В отличие от KPP, для скрининга КАД не существует подтвержденной визуализации или лабораторных тестов. Колоноскопия является ведущим методом профилактики и лечения дисплазии у пациентов с ЯК. В целом, на сегодня, существует три метода скрининга КАД: эндоскопия в белом свете стандартной четкости (SD-WLE), эндоскопия в белом свете высокой четкости (HD-WLE) и хромоэндоскопия (CE), которая здесь относится к CE на основе красителей). Поскольку эндоскопические технологии продолжают развиваться, общественные рекомендации обновляются, чтобы представлять новейшие инструменты и данные, помогающие определять стратегии наблюдения за пациентами с ЯК. В частности, в 2015 году были разработаны руководящие принципы SCENIC (Международный консенсус по выявлению и лечению колоректальной эндоскопической

неоплазии у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника) для рассмотрения стратегий наблюдения и лечения дисплазии при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) [9, 10, 27, 28].

Обычная колоноскопия высокой четкости в белом свете

Ранее считалось, что дисплазия может возникнуть в результате молекулярных изменений в не измененной слизистой оболочке [29]. Совсем недавно было отмечено, что от 58 % до 94 % диспластических поражений могут быть идентифицированы с SD-WLE; однако этот показатель увеличивается с добавлением хромоэндоскопии или использованием HD-WLE [30, 31]. Поскольку SD-WLE регулярно дает более низкие показатели выявления по сравнению с HD-WLE и CE, рекомендуются целевые и ступенчатые биопсии через каждые 10 см, в общей сложности 33 и/или более биопсий. При наличии, предпочтительны HD-WLE или CE, и для выявления дисплазии достаточно прицельной биопсии [9, 10, 11, 12]. Дополнительные случайные биопсии имеют низкий результат и могут не оправдать выделенного времени и затрат [32].

Эндоскопия высокой четкости (1080 пикселей или выше) единодушно предпочтительнее эндоскопии стандартной четкости (480 пикселей). Если HD-WLE недоступен, CE должен быть включен в SD-WLE. Тем не менее, среди гастроэнтерологов ведутся споры о том, должно ли применение HD-WLE включать CE. При выполнении CE каждый сегмент толстой кишки оценивается с помощью HD-WLE, с последующим сегментарным удалением и повторным введением колоноскопа, а также применением красителя, который обычно представляет собой разбавленный метиленовый синий или раствор индигокармина. Краситель метиленового синего используется при концентрации 0,4 %, она создается путем смешивания одного флакона (10 мл) 1 % метиленового синего с 240 мл воды [33]. Обычно используют два флакона, поэтому краситель смешивают примерно с 480 мл воды. После распыления раствора метиленового синего обычно дается одна минута на поглощение красителя перед обследованием. Аналогичным образом, раствор индигокармина с концентрацией 0,03 % используется для CE [33]. Для этого 10 мл 0,8 % раствора индиго кармина растворяют в 250 мл воды; обычно два флакона смешивают в 0,5 л воды. Раствор накапливается в ямках и выступах толстой кишки, и окрашенную слизистую оболочку можно осмотреть почти сразу.

Хотя CE высокой четкости (HD-CE) предпочтительнее HD-WLE, согласно рекомендациям SCENIC, качество доказательств низкое [34, 35]. Совсем недавно мета-анализ рандомизированных контрольных исследований 2019 года показал, что HD-WLE сопоставим с хромоэндоскопией для выявления дисплазии [36].

Колоноскопия с улучшенным изображением

Узкополосная визуализация (NBI) [Olympus, Toyko, Япония] использует оптические цифровые технологии для фильтрации белого света в сторону синего и зеленого для улучшения визуализации сосудистых структур и архитектуры слизистой оболочки толстой кишки. Это форма виртуальной СЕ. Хотя исследования не продемонстрировали существенного изменения частоты выявления дисплазии с помощью NBI, это может быть полезно в сочетании с эндоскопией с многократным увеличением, как лучшее средство характеристики диспластических поражений [37]. Новые формы методов виртуальной хромоэндоскопии, такие как интеллектуальное улучшение цвета Fuji (FICE) [Fujinon, Fujifilm, Toyko, Япония], i-scan (Pentax, Токио, Япония) и конфокальная лазерная эндомикроскопия (CLE), появляются в качестве вариантов выявления дисплазии при ЯК. Однако соответствующие данные об их полезности в клинической практике ограничены, и исследования продолжаются [38, 39].

Фекальные маркеры

Фекальные онкомаркеры были предложены в качестве альтернативы обычной эндоскопии и включают обнаружение метилирующих фекальных ДНК (EYA4, BMP3, NDRG4, SLIT2), микро-РНК, кальпротектина и M2PK. Хотя исследования кала являются привлекательным вариантом из-за их удобства и безопасности, они больше подходят для прогнозирования прогрессирующих поражений и могут быть нечувствительными к ранним стадиям дисплазии [38].

Стратегии наблюдения

Хроническое воспаление кишечника может привести к дисплазии, обычно ДНС или ДВС. При этом оба варианта способствуют развитию КАД. De Jong et al. в своем общенациональном когортном исследовании с использованием Национального реестра патологии Нидерландов пришли к выводу, что в их выборке пациентов (4284 чел.) с ВЗК и ДНС кумулятивная частота прогрессирующей дисплазии составила 21,7 % через 15 лет. Другими независимыми факторами риска развития прогрессирующей дисплазии были возраст >55 лет, мужской пол и последующее наблюдение в специализированном центре по ВЗК [41]. Кроме того, в биопсиях, выявляющих ДНС, был компонент диагностической ошибки, при этом данные демонстрировали значительную степень вариабельности внутри и между наблюдателями при определении неопределенного для дисплазии и ДНС [42].

Рекомендации Американского колледжа гастроэнтерологии (ACG) 2019 года советуют начинать наблюдение за КАД через 8 лет после постановки диагноза. Если первоначальное скрининговое обследование дает отрицательный результат на

дисплазию, то рекомендуется повторять обследования каждые 1–3 года на основе комбинированного риска КАД и предыдущих эндоскопических и гистологических результатов. В случае дисплазии, связанной с ЯК, они рекомендуют, чтобы препараты были просмотрены опытным гистологом, ориентированным на желудочно-кишечный тракт, а неопластические находки были рассмотрены вторым опытным специалистом «желудочно-кишечного тракта», это также предлагается Европейской организацией Крона и колита (ECCO) [9, 27]. В более недавнем заявлении Американской ассоциации гастроэнтерологов (AGA) о рекомендациях по наилучшей практике, опубликованном в 2021 году, предполагается, что этот период последующего наблюдения может составлять от 1 до 5 лет [28]. Это зависит от риска развития КРР, тяжести воспаления, семейного анамнеза КРР, истории ПСХ, выявления предшествующей дисплазии, а также качества и частоты предыдущих контрольных колоноскопий. В анализе De Jong et al.'s Голландского регистра они показали, что примерно 25 % всех запущенных опухолевых поражений были обнаружены в течение 1 года после выявления ДНС. Кроме того, около 25 % пациентов, перенесших колэктомию в течение 1 года после выявления ДНС, имели метакронную прогрессирующую дисплазию в образцах, полученных из колэктомии [41]. Thomas T. et al.'s в систематическом обзоре также обнаружили, что у 22 % пациентов с ДНС, перенесших колэктомию, был синхронный КРР [43]. Они предположили, что первая контрольная колоноскопия должна быть выполнена в течение 1 года после выявления ДНС [41]. В рекомендациях Соединенных Штатов советуют через 1–3 или 1–5 лет [9, 28]. Консенсусное заявление ECCO рекомендует повторное наблюдение, основанное на риске развития дисплазии. В заявлении предлагаются три категории риска – высокий, средний и низкий риск – и предлагается интервал между колоноскопиями в 5 лет, 2–3 года и 1 год, соответственно для каждой категории [27]. Высокий риск включает пациентов с ПСХ, дисплазией или стриктурой, выявленных в течение последних 5 лет, и тяжелым активным колитом, средний риск включает лиц с колитом легкой и средней степени тяжести, а низкий риск включает лиц без каких-либо из этих признаков.

Однако в случае пациентов с дисплазией в анамнезе считается, что они должны проходить ежегодное наблюдение с помощью колоноскопии [12]. В случае «невидимой» ДНС (дисплазия, обнаруженная при случайных биопсиях, в отличие от прицельной биопсии поражения слизистой оболочки или полипа), обнаруженной при HD-WLE, текущие рекомендации Американского общества эндоскопии желудочно-кишечного тракта (ASGE) рекомендуют повторное обследование с хромоэндоскопией опытными эндоскопистами, в ходе которого и должны быть получены прицельные биопсии. Это также может помочь в определении эндоскопической резектабельности диспластических поражений [12].

Лечение неопределенной дисплазии (IND) остается спорным. Поражение помечается как IND, когда после экспертного

анализа его гистологии оно не демонстрирует необходимых изменений, чтобы быть диагностированным как ДНС, но имеет некоторые особенности, которые касаются дисплазии. Обычно это наблюдается при активном колите, когда атипия, возникающая в результате активного воспалительного процесса, может помешать постановке окончательного диагноза дисплазии. Pekow et al. в их небольшой одноцентровой диаграмме – анализ пациентов с IND и ДНС показал низкий уровень конверсии в ДВС или КРР [44]. И наоборот, Lai et al. показал коэффициент конверсии из IND в ДВС или КРР в 1,5 случая на 100 человек в год, что свидетельствует о том, что пациенты с ВЗК с IND по-прежнему подвергаются значительному риску развития ДВС или КРР и должны быть тщательно обследованы [45]. Van Schaik et al. в своем обзоре Национального регистра патологии Нидерландов смогли продемонстрировать 19 %-ный коэффициент конверсии из IND в прогрессирующую дисплазию через медиану времени 24 месяца [46]. В 30-летнем анализе колоноскопического наблюдения (2627 эндоскопических исследований) за дисплазией при ЯК Rutter et al. показали, что у 4 % их пациентов с IND развилась карцинома, а у 22 % развилась ДНС после 9 лет наблюдения [6]. Данные другой большой группы (393 пациента) показали, что 5-летний коэффициент конверсии из IND в ДВС или КРР составил 9 % [47]. Основываясь на данных и рекомендациях руководства, было бы разумно рекомендовать повторную колоноскопию в течение 6–12 месяцев либо с помощью HD-WLE, либо обычное эндоскопическое исследование, а затем ежегодное наблюдение. Кроме того, возможно, стоит рассмотреть вопрос об усилении лечения для обеспечения гистологической ремиссии, чтобы будущие биопсии могли представить более четкую картину без атипии, связанной с активным заболеванием.

Согласно текущему руководству ASGE, заявлению SCENIC international consensus, заявлению ECCO consensus, руководству ACG и обновленной клинической практике AGA по дисплазии при ЯК, дисплазия, выявленная при биопсии с дискретным поражением, должна быть удалена эндоскопически, если это возможно. Если достигнута полная эндоскопическая резекция, пациенту следует проводить контрольную колоноскопию с сокращенными интервалами (т.е. 1 месяц, 6 месяцев и 1 год) с биопсией, полученной из основания места резекции. У этих пациентов тотальная колпроктэктомия может не потребоваться. Тем не менее, пациенты с невидимой дисплазией (например, дисплазия, обнаруженная при случайной биопсии или не из отдельного очага поражения) должны быть направлены на повторную эндоскопию HD-WLE с поверхностным КЭ эндоскопистом, имеющим опыт наблюдения за ВЗК [10].

Что касается пациентов с J-образным тонкокишечным резервуаром и илео-анальным анастомозом (ИРАА), то существуют ограниченные рекомендации относительно частоты и сроков контрольной эндоскопии или необходимости в ней вообще после создания резервуара. ECCO рекомендуют раннюю резервуароскопию у симптоматических пациентов с

дисфункцией резервуара, чтобы отличить резервуит от других состояний, таких как цитомегаловирус-ассоциированный колит, ишемический колит или инфекция *C. difficile* [27]. Кроме того, ежегодная резервуароскопия рекомендуется пациентам с такими факторами риска, как дисплазия в анамнезе и первичный склерозирующий холангит [27]. Они не рекомендуют конкретную стратегию наблюдения у бессимптомных пациентов. Samaan et al. в их многонациональном ретроспективном когортном исследовании (272 пациента) были выявлены два случая аденокарциномы в манжетке прямой кишки у пациентов с низким риском [48]. Они пришли к выводу, что может быть полезно провести резервуароскопию через 1 год после операции с биопсией для дальнейшей стратификации риска пациентов только на основе клинических факторов. Совсем недавно анализ базы данных Кливлендской клиники по илео-анальному анастомозу показал, что в 0,14 % процедур была выявлена дисплазия, подтвержденная биопсией, в 0,07 % случаев – LGD, в 0,06 % случаев – ДВС и в 0,06 % случаев – инвазивная аденокарцинома. У всех пациентов с аденокарциномой были симптомы во время резервуароскопии, была отрицательная контрольная резервуароскопия в течение последних двух лет до постановки диагноза аденокарциномы, и у них были пальпируемые образования при пальцевом ректальном исследовании [49]. Таким образом, они пришли к выводу, что контрольная резервуароскопия у бессимптомных пациентов не рекомендуется из-за редкого возникновения неоплазии.

Лечение дисплазии и рака

Исторически хирургия была основой лечения дисплазии и может применяться у пациентов с ЯК. В последние годы передовые методы эндоскопической резекции стали подходом первой линии в их лечении, тем самым избавляя этих пациентов от тотальной колпроктэктомии. В зависимости от резектабельности поражения, жизнеспособным вариантом является эндоскопическая резекция диспластических поражений с последующим усиленным эндоскопическим наблюдением через более короткие промежутки времени. Далее эта стратегия описывается в дополнение к традиционным хирургическим альтернативам для лечения дисплазии и рака у пациентов с ЯК.

Эндоскопическое лечение

Эндоскопически видимые поражения в области колита должны быть оценены на предмет резектабельности, учитывая, что резекция поражений в зонах активного воспаления может быть более сложной задачей. В соответствии с рекомендациями ASGE и обновлением клинической практики AGA, эндоскопически видимые поражения, которые четко разграничены без признаков подслизистой инвазии, должны рассматриваться для эндоскопической резекции [12, 28]. При наличии опыта эти образования должны быть удалены целиком, чтобы

подтвердить полную гистологическую резекцию; это может потребовать направления в центры с передовым опытом полипэктомий. Кроме того, ASGE рекомендуют, чтобы после завершения резекции слизистой оболочки были получены биопсии окружающей слизистой оболочки, чтобы убедиться, что края иссечения четкие [12]. При поражениях с признаками подслизистой инвазии, после подслизистой инъекции, может быть проведена дальнейшая оценка с использованием методов эндоскопического ультразвука или конфокальной эндомикроскопии для определения резектабельности.

Метаанализ пациентов с ЯК, которым была проведена колоноскопия после эндоскопически удаленной дисплазии, показал, что общая частота рака составила 5,3 случая на 1000 человек в год, а общая частота дисплазии составила 65 случаев на 1000 человек в год [50]. На основании этих данных разумно сделать вывод, что резекция и наблюдение являются разумной стратегией; но частота дисплазии примерно в 10 раз выше, чем КРР, и, следовательно, эти пациенты должны находиться под пристальным наблюдением при проведении обзорной колоноскопии. Hurlstone et al. исследовал роль эндоскопической резекции слизистой оболочки (EMR) при плоских опухолевых поражениях в условиях ЯК. Они сравнили показатели развития КРР, эффективность резекции, частоту метастатических поражений и частоту рецидивов после резекции у пациентов с ассоциированными с колитом поражениями Paris class 0–II и аденомоподобными образованиями I класса, подвергнутыми EMR, по сравнению со спорадическим контролем. Они не обнаружили никаких статистических различий между своими исследовательскими группами; однако они отметили, что в группе ЯК была значительно более высокая распространенность поражений Paris class 0–II и более высокая частота рецидивов латерально распространяющихся опухолей в группе колита, чем в контрольных группах [51]. Это говорит о том, что у пациентов с плоскими поражениями EMR остается одним из вариантов выбора. Австралийская исследовательская группа по эндоскопической резекции толстой кишки провела проспективное многоцентровое обсервационное исследование для оценки результатов пациентов с ЯК, которым была проведена EMR по поводу полипов размером более 20 мм. Наиболее частым поражением был гранулярный тип Paris class 0–IIa с частотой подслизистой инвазии 1,4 %, и EMR была эффективна для достижения полной резекции полипа за один сеанс у 89,2 % пациентов. Факторы риска недостаточной эффективности EMR включали предыдущие попытки EMR и поражение илеоцекального клапана. Предикторы рецидива после EMR включали размер поражения более 40 мм и использование аргонплазменной коагуляции (APC). В их исследовании 83,7 % пациентов избежали операции [52].

Исследование, проведенное Smith et al. эндоскопическая диссекция подслизистой оболочки (ESD) у пациентов с массоподобными аденомами в условиях ЯК и, как правило, с фиброзом слизистой оболочки, показала, что это может быть возможным

вариантом. Из 69 пациентов, участвовавших в исследовании, полная резекция была успешно выполнена в 78 % случаев, тогда как 7 % потребовалась частичная резекция. Резекция R0 была выполнена в 94 % поражений, которые были удалены полностью. Частота осложнений была умеренной: 3 % перфораций и 10 % кровотечений. После медианного периода наблюдения в 18 месяцев частота излечения пациентов, перенесших EMR с помощью ESD, составила 98 % [53].

Хирургическое лечение

Для пациентов, у которых развивается KAL, Американское общество хирургов толстой и прямой кишки рекомендует предлагать тотальную колпроктэктомию с или без IPAA в качестве обоснованного подхода к лечению, при условии отсутствия признаков метастазирования [54]. Другие предложили подход, при котором пациенту выполняется абдоминальная колэктомия с илеостомией с последующей восстановительной проктэктомией после 12-месячного периода наблюдения за рецидивом заболевания [55].

В анализе Датского онкологического реестра Mark-Christensen et al. сопоставили 1723 пациента, у которых была IPAA, с 8615 пациентами из общей популяции, при медиане наблюдения 12,9 лет. Они обнаружили два случая рака в тонкокишечном резервуаре (0,12 %) в отличие от 38 случаев рака кишечника (0,45 %) в общей группе населения. Тем не менее, они отметили повышенный риск развития рака гепатобилиарной системы у пациентов с IPAA; с коэффициентом заболеваемости 13; интересно, что у половины населения с IPAA, у которого развился рак гепатобилиарной системы, был основной ПСХ [56]. Рекомендации по лечению тонкокишечной дисплазии скудны. Однако, тонкокишечный резервуар с диспластическими изменениями и/или карциномой требует его полного удаления вплоть до брюшно-анальной резекции или экстирпации оставшейся части прямой кишки [57, 58].

Направления на будущее

Текущим стандартом наблюдения за дисплазией и неоплазией при ЯК является колоноскопия. С открытием молекулярных биомаркеров существует потенциал для стратификации пациентов по риску и, в конечном счете, для введения менее интенсивных режимов наблюдения для пациентов с низким риском. Модуль-1 исследования ENDCAP-C показал, что их панель из пяти маркеров (SFRP2, SFRP4, WIF1, APC1A и APC2) была точной при выявлении предраковой и инвазивной дисплазии. Их четырехмаркерная панель (APC1A, SFRP4, SFRP5 и SOX7) показала меньшую точность в прогнозировании неоплазии кишечника [59]. Тесты ДНК кала, такие как Cologuard, помогли увеличить скрининг КРР в определенных группах населения со средним риском, но еще не были подтверждены у пациентов с ЯК. Аналогичным образом, капсульная эндоскопия толстой

кишки использовалась для скрининга КРР у лиц со средним риском, но остается неприемлемым вариантом для наблюдения за дисплазией из-за невозможности получить образцы тканей [60]. В дальнейшем достижения в области молекулярной генетики и неинвазивных технологий скрининга будут развиваться и улучшат качество скрининга, и эпиднадзора за дисплазией среди населения с ЯК.

Выводы

Дисплазия и рак, связанные с язвенным колитом, являются осложнениями, которые можно обнаружить на ранних стадиях их развития и лечить с помощью эндоскопических методов, таких как EMR и ESD.

Хирургическое вмешательство, которое было основой для лечения этих состояний, является гораздо более агрессивным вариантом, и его можно избежать, если эти повреждения поддаются эндоскопической резекции.

Скрининг с помощью HD-WLE, особенно при одновременном использовании СЕ, может улучшить качество выявления этих поражений.

Осведомленность о различных методах наблюдения и лечения дисплазии и КАД необходима для предотвращения любой задержки в диагностике этих состояний, которые могут потребовать гораздо более агрессивного лечения в виде операции на толстой кишке, а в некоторых случаях могут означать, что такие состояния не поддаются никакой лечебной терапии.

Список литературы / References:

1. Siegel R.L., Miller K.D., Goding Sauer A., Fedewa S.A., Butterly L.F., Anderson J.C., Cercek A., Smith R.A., Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J. Clin.*, 2020, № 70, pp. 145–164.
2. Mariotto A.B., Robin Yabroff K., Shao Y., Feuer E.J., Brown M.L. Projections of the Cost of Cancer Care in the United States: 2010–2020. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2011, № 103, pp. 117–128.
3. Klabunde C.N., Joseph D.A., King J.B., White, A., Plescia M. Vital signs: Colorectal cancer screening test use—United States, 2012. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 2013, № 62, pp. 881–888.
4. Wang Y.R., Cangemi J.R., Loftus E.V., Picco M.F. Rate of Early/ Missed Colorectal Cancers After Colonoscopy in Older Patients with or without Inflammatory Bowel Disease in the United States. *Am. J. Gastroenterol.*, 2013, № 108, pp. 444–449.
5. Eaden J.A., Abrams K., Mayberry J. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: A meta-analysis. *Gut*, 2001, № 48, pp. 526–535.
6. Rutter M.D., Saunders B.P., Wilkinson K.H., Rumbles S., Schofield G., Kamm M.A., Williams C.B., Price A.B., Talbot I.C., Forbes A. Thirty-Year Analysis of a Colonoscopic Surveillance Program for Neoplasia in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*, 2006, № 130, pp. 1030–1038.
7. Lazaridis K.N., LaRusso N.F. Primary Sclerosing Cholangitis. *N. Engl. J. Med.*, 2016, № 375, pp. 1161–1170.
8. Nieminen U., Jussila A., Nordling S., Mustonen H., Färkkilä M.A. Inflammation and disease duration have a cumulative effect on the risk of dysplasia and carcinoma in IBD: A case-control observational study based on registry data. *Int. J. Cancer*, 2014, № 134, pp. 189–196.
9. Rubin D.T., Ananthakrishnan A.N., Siegel C.A., Sauer B.G., Long M.D. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am. J. Gastroenterol.*, 2019, № 114, pp. 384–413.
10. Laine L., Kaltenbach T., Barkun A., McQuaid K.R., Subramanian V., Soetikno R., East J.E., Farraye F.A., Feagan B., Ioannidis J. et al. SCENIC International Consensus Statement on Surveillance and Management of Dysplasia in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, 2015, № 148, pp. 639–651.e28.
11. Farraye F., Odze R.D., Eaden J., Itzkowitz S.H. AGA Technical Review on the Diagnosis and Management of Colorectal Neoplasia in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, 2010, № 138, pp. 746–774. e4.
12. Shergill A.K., Lightdale J.R., Bruining D.H., Acosta R.D., Chandrasekhara V., Chathadi K.V., Decker G.A., Early D.S., Evans J.A., Fanelli R.D. et al. The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastrointest. Endosc.*, 2015, № 81, pp. 1101–1121. e13.
13. Singh K., Al Khoury A., Kurti Z., Gonczil., Reinglas J., Verdon C., Kohen R., Bessissow T., Afif W., Wild G. et al. High Adherence to Surveillance Guidelines in Inflammatory Bowel Disease Patients Results in Low Colorectal Cancer and Dysplasia Rates, While Rates of Dysplasia are Low Before the Suggested Onset of Surveillance. *J. Crohn's Colitis*, 2019, № 13, pp. 1343–1350.
14. Kottachchi D., Yung D., Marshall J. Adherence to guidelines for surveillance colonoscopy in patients with ulcerative colitis at a Canadian quaternary care hospital. *Can. J. Gastroenterol.*, 2009, № 23, pp. 613–617.
15. Joseph D.A., King J.B., Dowling N.F., Thomas C.C., Richardson L.C. Vital Signs: Colorectal Cancer Screening Test Use—United States, 2018. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 2020, № 69, pp. 253–259.
16. Muthukrishnan M., Arnold, L.D., James A.S. Patients' self-reported barriers to colon cancer screening in federally qualified health center settings. *Prev. Med. Rep.*, 2019, № 15, pp. 100896.
17. Tan M., Holloway R.H., Lange K., Andrews J.M. General practitioners' knowledge of and attitudes to inflammatory bowel disease. *Intern. Med. J.*, 2012, № 42, pp. 801–807.
18. Sewitch M.J., Burtin P., Dawes M., Yaffe M., Snell L., Roper M., Zanelli P., Pavilanis A. Colorectal cancer screening: Physicians' knowledge of risk assessment and guidelines, practice, and description of barriers and facilitators. *Can. J. Gastroenterol.*, 2006, № 20, pp. 713–718.
19. Eaden J.A., Ward B.A., Mayberry J.F. How gastroenterologists screen for colonic cancer in ulcerative colitis: An analysis of performance. *Gastrointest. Endosc.*, 2000, № 51, pp. 123–128.
20. Dulai P.S., Sandborn W.J., Gupta S. Colorectal Cancer and Dysplasia in Inflammatory Bowel Disease: A Review of Disease Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Cancer Prev. Res.*, 2016, № 9, pp. 887–894.
21. Robles A.I., Traverso G., Zhang M., Roberts N.J., Khan M.A., Joseph C., Lauwers G.Y., Selaru F.M., Popoli M., Pittman M.E. et al. Whole-Exome Sequencing Analyses of Inflammatory Bowel Disease Associated Colorectal Cancers. *Gastroenterology*, 2016, № 150, pp. 931–943.

22. Saraggi D., Fassan M., Mescoli C., Scarpa M., Valeri N., Michielan A., D'Incà R., Rugge M. The molecular landscape of colitis-associated carcinogenesis. *Dig. Liver Dis.*, 2017, № 49, pp. 326–330.
23. Rennoll G.Y.S. Regulation of MYC gene expression by aberrant Wnt/ β -catenin signaling in colorectal cancer. *World J. Biol. Chem.* 2015, № 6, pp. 290–300.
24. Kado S., Uchida K., Funabashi H., Iwata S., Nagata Y., Ando M., Onoue M., Matsuoka Y., Ohwaki M., Morotomi M. Intestinal microflora are necessary for development of spontaneous adenocarcinoma of the large intestine in T-cell receptor beta chain and p53 double-knockout mice. *Cancer Res.*, 2001, № 61, pp. 2395–2398.
25. Ekblom A., Helmick C., Zack M., Adami, H.-O. Ulcerative Colitis and Colorectal Cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1990, № 323, pp. 1228–1233.
26. Gyde S.N., Prior P., Allan R.N., Stevens A., Jewell D.P., Truelove S.C., Lofberg R., Brostrom O., Hellers G. Colorectal cancer in ulcerative colitis: A cohort study of primary referrals from three centres. *Gut*, 1988, № 29, pp. 206–217.
27. Magro F., Gionchetti P., Eliakim R., Ardizzone S., Armuzzi A., Barreiro-de Acosta M., Burisch J., Gecse K.B., Hart A.L., Hindryckx P. et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J. Crohn's Colitis*, 2017, № 11, pp. 649–670.
28. Murthy S.K., Feuerstein J.D., Nguyen G.C., Velayos F.S. AGA Clinical Practice Update on Endoscopic Surveillance and Management of Colorectal Dysplasia in Inflammatory Bowel Diseases: Expert Review. *Gastroenterology*, 2021, № 161, pp. 1043–1051. e4.
29. Baker K.T., Salk J.J., A Brentnall T., Risques R.A. Precancer in ulcerative colitis: The role of the field effect and its clinical implications. *Carcinogenesis*, 2017, № 39, pp. 11–20.
30. Rubin, D.T.; Rothe, J.A.; Hetzel, J.T.; Cohen, R.D.; Hanauer, S.B. Are dysplasia and colorectal cancer endoscopically visible in patients with ulcerative colitis? *Gastrointest. Endosc.* 2007, 65, 998–1004.
31. Rutter M.D., Saunders B.P., Wilkinson K.H., Kamm M.A., Williams C.B., Forbes A. Most dysplasia in ulcerative colitis is visible at colonoscopy. *Gastrointest. Endosc.*, 2004, № 60, pp. 334–339.
32. Moussata D., Allez M., Cazals-Hatem D., Treton X., Laharie D., Reimund J.-M., Bertheau P., Bourreille A., Lavergne-Slove A., Brixi H. et al. Are random biopsies still useful for the detection of neoplasia in patients with IBD undergoing surveillance colonoscopy with chromoendoscopy? *Gut*, 2017, № 67, pp. 616–624.
33. Buchner A.M. The Role of Chromoendoscopy in Evaluating Colorectal Dysplasia. *Gastroenterol. Hepatol.*, 2017, № 13, pp. 336–347.
34. Alexandersson B., Hamad Y., Andreasson A., Rubio C.A., Ando Y., Tanaka K., Ichiya T., Rezaie R., Schmidt P.T. High-Definition Chromoendoscopy Superior to High-Definition White-Light Endoscopy in Surveillance of Inflammatory Bowel Diseases in a Randomized Trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2020, № 18, pp. 2101–2107.
35. Yang D.-H., Park S.J., Kim H.-S., Park Y.S., Park D.I., Lee K.-M., Jung S.-A., Choi C.H., Koo J.S., Cheon J.H. et al. *High-Definition Chromoendoscopy Versus High-Definition White Light Colonoscopy for Neoplasia Surveillance in Ulcerative Colitis: A Randomized Controlled Trial.*, 2019, № 114, pp. 1642–1648.
36. Feuerstein J.D., Rakowsky S., Sattler L., Yadav A., Foromera J., Grossberg L., Cheifetz A.S. Meta-analysis of dye-based chromoendoscopy compared with standard- and high-definition white-light endoscopy in patients with inflammatory bowel disease at increased risk of colon cancer. *Gastrointest. Endosc.*, 2019, № 90, pp. 186–195.
37. Nishiyama S., Oka S., Tanaka S., Sagami S., Hayashi R., Ueno Y., Arihiro K., Chayama K. Clinical usefulness of narrow band imaging magnifying colonoscopy for assessing ulcerative colitis-associated cancer/dysplasia. *Endosc. Int.*, 2016, № 4, pp. E1183–E1187.
38. Zhen Y., Luo C., Zhang H. Early detection of ulcerative colitis-associated colorectal cancer. *Gastroenterol. Rep.*, 2018, № 6, pp. 83–92.
39. Wallace M.B., Kiesslich R. Advances in Endoscopic Imaging of Colorectal Neoplasia. *Gastroenterology*, 2010, № 138, pp. 2140–2150.
40. Resende R.H., Ribeiro I.B., Moura D., Galetti F., Rocha R.S.D.P., Bernardo W.M., Sakai P., De Moura E.G.H. Surveillance in inflammatory bowel disease: Is chromoendoscopy the only way to go? A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Endosc. Int. Open*, 2020, № 8, pp. E578–E590.
41. E De Jong M., Van Tilburg, S.B., Nissen L.H.C., Kievit W., Nagtegaal I., Horjus, C.S., Römkens T.E.H., Drenth J.P.H., Hoentjen F., Derikx L. Long-term Risk of Advanced Neoplasia After Colonic Low-grade Dysplasia in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Cohort Study. *J. Crohn's Colitis*, 2019, № 13, pp. 1485–1491.
42. Odze R., Tomaszewski J., Furth E., Feldman M., Diallo R., Poremba C., Becker I., Hoefler H., Goldblum J., Rybicki L. et al. Variability in the diagnosis of dysplasia in ulcerative colitis by dynamic telepathology. *Oncol. Rep.*, 2006, № 16, pp. 1123–1129.
43. Thomas T., Abrams K., Robinson R.J., Mayberry J. Meta-analysis: Cancer risk of low-grade dysplasia in chronic ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2007, № 25, pp. 657–668.
44. Pekow J., Hetzel J.T., Rothe J.A., Hanauer S.B., Turner J.R., Hart J., Noffsinger A., Huo D., Rubin D.T. Outcome after surveillance of low-grade and indefinite dysplasia in patients with ulcerative colitis. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2010, № 16, pp. 1352–1356.
45. Lai K.K., Horvath B., Xie H., Wu X., Lewis B.L., Pai R.K., Plesec T., Patil D.T., Gordon I.O., Wang Y. et al. Risk for Colorectal Neoplasia in Patients with Inflammatory Bowel Disease and Mucosa Indefinite for Dysplasia. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2015, № 21, pp. 378–384.
46. Van Schaik F.D., Kate F.J.T., Offerhaus J.G.A., Schipper M.E., Vleggaar F.P., van der Woude J.C., Stokkers P.C., de Jong D.J., Hommes D.W., van Bodegraven A.A. et al. Misclassification of dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2011, № 17, pp. 1108–1116.
47. Ullman T., Croog V., Harpaz N., Hossain S., Kornbluth A., Bodian C., Itzkowitz S. Progression to Colorectal Neoplasia in Ulcerative Colitis: Effect of Mesalamine. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2008, № 6, pp. 1225–1230.
48. A Samaan M., Forsyth K., Segal J.P., De Jong D., Vleugels J.L., Elkady S., Kabir M., Campbell S., Kok K., Armstrong D.G. et al. Current Practices in Ileal Pouch Surveillance for Patients with Ulcerative Colitis: A

Multinational, Retrospective Cohort Study. *J. Crohn's Colitis*, 2018, № 13, pp. 735–743.

49. Lightner A.L., Vaidya P., Vogler S., McMichael J., Jia X., Regueiro M., Qazi T., Steele S.R., Church J. Surveillance pouchoscopy for dysplasia: Cleveland Clinic Ileoanal Pouch Anastomosis Database. *BJS*, 2020, № 107, pp. 1826–1831.

50. Wanders L.K., Dekker E., Pullens B., Bassett P., Travis S.P., East J.E. Cancer Risk After Resection of Polypoid Dysplasia in Patients with Long-standing Ulcerative Colitis: A Meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2014, № 12, pp. 756–764.

51. Hurlstone D.P., Sanders D.S., Atkinson R., Hunter M.D., McAlindon M.E., Lobo A.J., Cross S.S., Thomson M. Endoscopic mucosal resection for flat neoplasia in chronic ulcerative colitis: Can we change the endoscopic management paradigm? *Gut*, 2007, № 56, pp. 838–846.

52. Moss A., Bourke M.J., Williams S.J., Hourigan L.F., Brown G., Tam W., Singh R., Zanati S., Chen R.Y., Byth K. Endoscopic Mucosal Resection Outcomes and Prediction of Submucosal Cancer from Advanced Colonic Mucosal Neoplasia. *Gastroenterology*, 2011, № 140, pp. 1909–1918.

53. Smith L.-A., Baraza W., Tiffin N., Cross S.S., Hurlstone D.P. Endoscopic resection of adenoma-like mass in chronic ulcerative colitis using a combined endoscopic mucosal resection and cap assisted submucosal dissection technique. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2008, № 14, pp. 1380–1386.

54. Ross H., Steele S.R., Varma M., Dykes S., Cima R., Buie W.D., Rafferty J. Practice Parameters for the Surgical Treatment of Ulcerative Colitis. *Dis. Colon Rectum*, 2014, № 57, pp. 5–22.

55. Wiltz O., Hashmi H.F., Schoetz D.J., Roberts P.L., Murray J.J., Collier J.A., Veidenheimer M.C. Carcinoma and the ileal pouch-anal anastomosis. *Dis. Colon Rectum*, 1991, № 34, pp. 805–809.

56. Mark-Christensen A., Erichsen R., Brandsborg S., Rosenberg J., Qvist N., Thorlacius-Ussing O., Hillingso J., Pachler J.H., Christiansen E.G., Laurberg S. Long-term Risk of Cancer Following Ileal Pouch-anal Anastomosis for Ulcerative Colitis. *J. Crohn's Colitis*, 2017, № 12, pp. 57–62.

57. Liu Z., Kiran R.P., Bennett A.E., Ni R.-Z., Shen B. Diagnosis and management of dysplasia and cancer of the ileal pouch in patients with underlying inflammatory bowel disease. *Cancer*, 2011, № 117, pp. 3081–3092.

58. Khan F., Shen B. Inflammation and Neoplasia of the Pouch in Inflammatory Bowel Disease. *Curr. Gastroenterol. Rep.*, 2019, № 21, pp. 10.

59. Beggs A.D., Mehta S., Deeks J., James J.D., Caldwell G.M., Dilworth M.P., Stockton J.D., Blakeway D., Pestinger V., Vince A. et al. Validation of epigenetic markers to identify colitis associated cancer: Results of module 1 of the ENDCAP-C study. *EBioMedicine*, 2019, № 39, pp. 265–271.

60. Triantafyllou K., Beintaris I., Dimitriadis G.D. Is there a role for colon capsule endoscopy beyond colorectal cancer screening? A literature review. *World J. Gastroenterol.*, 2014, № 20, pp. 13006–13014.

Information about the authors:

Gusev Alexander Vitalievich – Candidate of Medical Sciences, surgeon, coloproctologist, methodologist. State Budgetary Healthcare Institution “City Polyclinic No. 23 of the Moscow City Health Department”. 109431, Russia, Moscow, Aviakonstruktora Mil str., 6, p.1, email: mdalexgusev@gmail.com

Сведения об авторах:

Гусев Александр Витальевич – к.м.н., врач-хирург, колопроктолог, врач-методист. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника № 23 Департамента здравоохранения города Москвы». 109431, Россия, Москва, ул. Авиаконструктора Миля, д.6, стр.1, email: mdalexgusev@gmail.com