

УДК 616.3451.351-006.6-036-05:614.1

В.І. Русин¹, А.В. Сочка²**МОЖЛИВІ ПРЕДИКТОРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ**¹Ужгородський національний університет,²Закарпатський обласний клінічний онкологічний диспансер

В роботі наведені результати аналізу 695 пацієнтів із гістологічно верифікованими злоякісними пухлинами прямої та товстої кишок. Проаналізовані віково-статеві показники хворих, їх скарги, локалізація та гістологічні типи пухлин, наявні передракові захворювання кишківника. В результаті обробки показників отримано статистично значимі відмінності та причинно-наслідкові зв'язки між певними параметрами, на основі яких виділені характерні для колоректального раку показники.

Ключові слова: колоректальний рак, передракові захворювання, аденома.

Лікування колоректального раку (КРР) – це гостро актуальна проблема всесвітнього масштабу. Світова статистика свідчить, що кожного року на нашій планеті реєструється близько 800 тисяч нових випадків КРР, із них більше половини (440 тисяч людей) помирають [2]. Спостерігається постійне зростання захворюваності на КРР. Найвищі показники захворюваності реєструють у економічно розвинених країнах: США, Канаді, Японії, Австралії, Новій Зеландії, у країнах західної Європи (Австрія, Німеччина, Данія) [3, 7].

Що стосується нашої країни, колоректальний рак входить в п'ятірку найпоширеніших злоякісних новоутворень. В Україні захворюваність на КРР і смертність від нього невинно зростають. Згідно уточнених даних Національного канцер-реєстру України за 2009 рік, в структурі захворюваності на злоякісні новоутворення в чоловіків рак ободової та прямої кишок посідає відповідно 6 і 5 місця, в жінок – 4 і 7 місця. В структурі смертності від злоякісних новоутворень патологія ободової та прямої кишок займає 5 і 4 місця серед чоловіків, 3 і 4 місця – у жінок [4].

У Закарпатській області в 2009 році захворюваність на рак ободової кишки становила 13,62, прямої – 11,04 на 100 тисяч населення, що свідчить про один із найнижчих рівнів на Україні. Але тенденції до її зменшення немає. В 2010 році (оперативна інформація Національного канцер-реєстру) в області виявили 332 нові випадки колоректального раку, з них 154 – прямої, 178 – ободової кишки. На момент встановлення діагнозу близько 40% пацієнтів мали 3-4 стадії захворювання з наявністю

регіонарних і віддалених метастазів. Не прожили одного року з встановленим у 2009 році діагнозом більше 30% хворих [4]. В зв'язку з цими невтішними результатами покращення ранньої діагностики та лікування КРР є надзвичайно важливим завданням.

Колоректальний рак відносять до поліетіологічних захворювань. До основних факторів ризику належить вік старший 50 років, стать (більше хворіють чоловіки), «західний» стиль харчування, паління, алкоголізм, гіподинамія та ожиріння, спадковість, генетичні синдроми (сімейний дифузний поліпоз, синдроми Пейтца-Егерса, Гарднера, хвороба Тюрка та ін.), захворювання товстої кишки [1, 2, 7], а також багато інших, менш вивчених, факторів, які постійно досліджуються. Серед передпухлинних захворювань чільне місце займають колоректальні аденоми, які належать до облігатних передракових станів. На думку основної маси науковців, більшість аденокарцином розвивається із доброякісних аденом. Потенціал злоякісності аденоми зростає зі збільшенням розмірів та переважаанням ворсинчатого компоненту в їх морфологічній структурі [2, 5]. У групу підвищеного ризику розвитку КРР включаються пацієнти, що страждають на неспецифічний виразковий коліт та хворобу Крона. Рак на фоні цих захворювань становить лише 1% від усіх випадків КРР. Ризик пухлинної трансформації значно збільшується після 8-10 років хвороби [1, 7]. До патології, що підтримує хронічне запалення і сприяє поступовому переродженню слизової, деякі вче-

ні відносять хронічні неспецифічні та специфічні коліти, запальні пухлини, дивертикулярну хворобу кишківника. Ризик КРР зростає в пацієнтів, котрі раніше перенесли рак ободової кишки, жіночих геніталій або грудної залози [2, 7].

Незадовільні результати лікування хворих із колоректальною патологією, високий рівень післяопераційних ускладнень та летальності вимагають в першу чергу покращувати ранню діагностику передракової патології. Передпухлинні захворювання кишки можуть довго, іноді на протязі всього життя, ніяк не проявлятися і діагностуватися випадково під час проведення колоноскопії. Організовані програми обстеження пацієнтів без скарг і клінічних проявів дозволяють виявляти новоутворення на ранніх стадіях та успішно лікувати їх, попереджаючи виникнення злоякісних пухлин [1, 3, 5, 7].

Мета роботи – визначити частоту злоякісних захворювань, які розвиваються на фоні доброякісної передпухлинної патології, проаналізувавши гістологічно верифіковані злоякісні пухлини прямої та товстої кишок за п'ять років.

Матеріал та методи

Протягом 2007-2011 років під нашим спостереженням перебували 695 пацієнтів віком від 27 до 88 років (середній вік становив $62,9 \pm 8,6$ років) з гістологічно підтвердженим діагнозом злоякісної пухлини прямої та ободової кишок. Чоловіків було 375 (54%), жінок – 320 (46%). Середній вік чоловіків становив $63,4 \pm 8,3$ роки, а жінок – $62,5 \pm 8,9$ років. В дослідження включили хворих, які обстежувались та лікувались у хірургічному відділенні та ендоскопічному кабінеті Закарпатського обласного клінічного онкологічного дис-

пансера. 604 (86,9%) пацієнта перенесли радикальні та паліативні оперативні втручання, інші отримали променеви, хіміотерапію або відмовились від спеціального лікування. При протипоказах до всіх видів лікування призначалась симптоматична терапія.

Анамнестичні дані пацієнтів збирали на основі історій хвороб. Гістологічні заключення набирали з операційних та ендоскопічних журналів. У патоморфологічній лабораторії після макроскопічного опису визначався гістологічний тип пухлини, оцінювався ступінь диференціації клітин та рівень інвазії. Це впливало на подальшу тактику лікування пацієнтів.

У більшості хворих на момент звернення до лікарні вже були доволі виражені загальні симптоми онкозахворювання – загальна слабкість, відсутність апетиту, втрата маси тіла, анемія, дискомфорт у череві (здуття, біль), періодична нудота та ін. Аналізували наступні дані пацієнтів: вік, стать, локалізація пухлини в кишці, гістологічний тип новоутворення. Ми брали до уваги порушення акту дефекації (закрепи, проноси), що є характерною скаргою при колоректальній патології, та наявність патологічних домішок у калових масах (кров, слиз, гній). Фіксували випадки виникнення КРР на фоні передракових захворювань кишківника.

Аналіз отриманих результатів проводився за допомогою середовища для статистичних обчислень R 2.13.0 [6]. За критерій статистично значимих відмінностей прийнято $p < 0,05$.

Результати та обговорення

За віковими показниками частка пацієнтів до 50 років становила тільки 9,9%. (табл. 1):

Після 50 років захворюваність різко зросла, найбільше (34,7%) хворих було в діапазоні 60-

Розподіл пацієнтів по віково-статевих групах

Таблиця 1.

Стать	Вік, роки							Всього:
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	
Чоловіча	—	7 (1,1%)	23 (3,3%)	92 (13,2%)	135 (19,4%)	104 (14,9%)	14 (2,1%)	375 (54,0%)
Жіноча	2 (0,3%)	11 (1,6%)	25 (3,6%)	77 (11,0%)	106 (15,3%)	87 (12,5%)	12 (1,7%)	320 (46,0%)
Всього	2 (0,3%)	18 (2,7%)	48 (6,9%)	169 (24,2%)	241 (34,7%)	191 (27,4%)	26 (3,8%)	695 (100%)

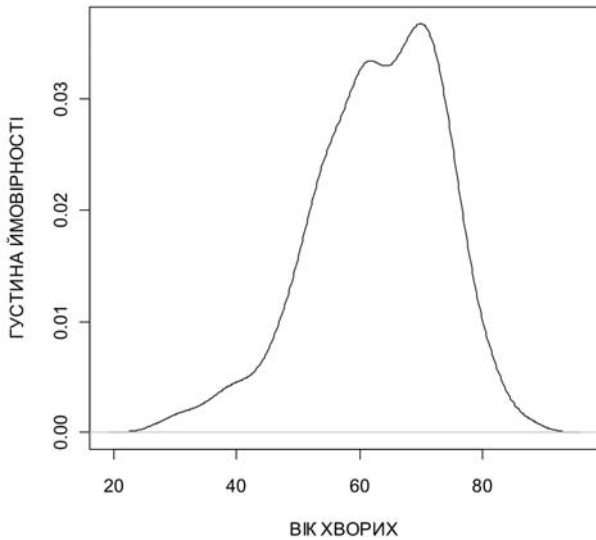


Рис. Крива густини ймовірності емпіричного розподілу хворих за віком, згладжена за допомогою функції Гаусса

69 років. Значної різниці в статевому розподілі пацієнтів не спостерігали: чоловіків було 375 (54%), жінок – 320 (46%).

Очікуваним є близьке до експоненціального зростання ймовірності захворюваності при збільшенні віку. Однак в реальній ситуації на картину розподілу пацієнтів за віком накладається вікова структура населення Закарпатської області загалом, яка характеризується прогнозованим, близьким до експоненціального зменшенням кількості людей похилого віку. Таким чином, існує значна ймовірність відхилення від нуля коефіцієнту асиметрії та очікується додатний коефіцієнт ексцесу для вікового розподілу пацієнтів із занедбаними раками. Це судження підтвердилось характерною формою функції густини ймовірності (див. рис.). Коефіцієнт асиметрії для даного емпіричного розподілу становить $-0,561$, а коефіцієнт ексцесу – $+0,236$.

Встановлено, що розподіл пацієнтів із ко-

лоректальним раком за віком відповідає теоретично обґрунтованому, за винятком спостереженої недостатньої кількості хворих віком 63-65 років порівняно із прогнозованою кількістю, що може бути зумовлено як особливостями вікового розподілу населення Закарпатської області, так і випадковістю.

Із загальної кількості злоякісних пухлин 687 (98,8%) були поодинокими, у вісьмох (1,2%) випадках спостерігали мультицентричний рак (із них п'ять – одночасна наявність пухлин прямої та сигмоподібної кишок, два – прямої та сліпої кишок, один – прямої та низхідної кишок). Серед поодиноких пухлин у 397 (57,8%) пацієнтів діагностовані пухлини прямої кишки та ректосигмоїдного згину, в 189 (27,5%) – новоутворення лівої половини ободової кишки, в 101 (14,7%) – правої половини. Таким чином, згідно наших результатів, 85,3% колоректального раку розташовані в прямій та лівій половині ободової кишки.

У 40 (5,8%) хворих під час ендоскопічного обстеження одночасно зі злоякісною пухлиною діагностовані доброякісні аденоми. Більш ніж в половині випадків вони локалізувались в тому ж сегменті, що й пухлина, або в суміжному відділі кишки. Поліпи були поодинокими в 23 (57,5%) випадках, в кількості 2-5 – в 15 (37,5%) випадках, у двох (5,0%) пацієнтів спостерігали множинні поліпи.

Дванадцятьоро (1,7%) пацієнтів перенесли раніше операції з приводу колоректального раку. Рецидиви злоякісної пухлини спостерігали у вісьмох (1,2%) хворих.

Порушення акту дефекації спостерігали в 287 (41,3%) пацієнтів: 127 (18,3%) – чергування закрепів та проносів, 98 (14,1%) – лише закрепи, 62 (8,9%) – лише проноси. Патологічні домішки виявляли майже у половині хворих: в переважній більшості це була свіжа або трансформована кров – 259 (37,3%), 48 (6,9%)

Таблиця 2.

Таблиця спряженості порушень дефекації в пацієнта із виділенням слизу

Виділення слизу	Скарги			
	відсутні	чергування закрепів із проносами	закрепи	проноси
відсутнє	175 (97,2%)	55 (96,5%)	36 (83,7%)	22 (81,5%)
наявне	5 (2,8%)	2 (3,5%)	7 (16,3%)	5 (18,5%)

пацієнтів скаржились на виділення слизу, гній спостерігався у п'ятьох (0,7%) хворих. Ізольоване виділення патологічних домішок виявляється рідко, в основному наявність крові, слизу поєднується з розладами випорожнення. В 11 (1,6%) пацієнтів пухлина проявилася лише виділенням крові без будь-яких інших проявів захворювання.

При аналізі зв'язків між локалізацією пухлини та кишковими скаргами отримали виявлений статистично значимий зв'язок між скаргами пацієнта на порушення акту дефекації з виділенням слизу (табл. 2.):

Таким чином, виділення слизу супроводжувалось наявністю скарг на порушення дефекації ($p=0,000478$).

При патогістологічному дослідженні виявили наступні гістологічні форми злоякісних пухлин: аденокарцинома різного ступеня диференціації клітин (G 1-3) – у 651 (93,7%) випадку, слизова аденокарцинома – 23 (3,3%), плоскоклітинний рак – сім (1,1%), два (0,3%) – неаргентофільний карциноїд, один (0,1%) – метастаз меланоми плеча в сліпу кишку, один (0,1%) – саркома, недиференційований рак – 10 (1,4%) випадків.

Встановили, що в 117 (16,8%) пацієнтів колоректальний рак виникав на фоні доброякісних передпухлинних захворювань. Розподіл діагностованої передракової патології наведеної у таблиці 3:

Як бачимо, серед передракових захворювань переважну більшість (93,1%) займають різні типи аденом. Найчастіше малігнізуються ворсинчаті аденоми, гістолог в багатьох випадках встановлює високодиференційовану аденокарциному, що відповідає теорії багатовступінчатого канцерогенезу при поступовому переродженні аденоми. Пухлини на стадіях Tis (cancer in situ) і T1 (коли рак обмежувався слизовою оболонкою та підслизовим шаром) встановлений у 11 (10,1%) аденомах, що становить лише 1,6% від загальної кількості злоякісних новоутворень.

Узагальнені результати статистичного аналізу досліджуваних параметрів (вік, стать, локалізація пухлини, передракові захворювання кишківника) наведені в таблиці 4.

Статистична значимість залежності наявності передракових захворювань від статі пацієнта ($p=0,040$) є достатньо близькою до рівня значимості $\alpha=0,05$, тому є підстави говори-

Колоректальний рак на фоні передпухлинних захворювань

Таблиця 3.

Захворювання	Кількість випадків, n (%)
Малігнізовані аденоми	109 (93,1%)
Виразковий коліт	3 (2,6%)
Дифузний поліпоз	2 (1,7%)
Рецидиви після поліпектомій	3 (2,6%)
Всього	117 (100%)

Статистичні значимості зв'язків між досліджуваними параметрами

Таблиця 4.

	Локалізація	Кровотечі	Передракові захворювання
Стать	$p=0,170$ (точний критерій Фішера)	$p=0,239$ (точний критерій Фішера)	$p=0,040$ (точний критерій Фішера)
Вік	$p=0,066$ (однофакторний дисперсійний аналіз)	$p=0,529$ (критерій Стьюдента)	$p=0,876$ (критерій Стьюдента)
Локалізація	—	$p=1,559 \times 10^{-6}$ (критерій хі-квадрат)	$p=0,431$ (точний критерій Фішера)
Кровотечі	—	—	$p=7,811 \times 10^{-5}$ (точний критерій Фішера)

Таблиця 5.

Коефіцієнти моделі логістичної регресії для залежності виявлення кровотеч від локалізації пухлини та наявності передракових захворювань

	Коефіцієнт	Стандартна похибка	Z-величина	Статистична значимість (p)
Зсув	2,3303	0,528	4,414	1,02×10 ⁻⁵
Локалізація – низхідна	-1,4075	0,6456	-2,18	0,029242
Локалізація – печінковий кут	-0,5493	0,7213	-0,762	0,446327
Локалізація -поперечна	-0,944	1,2364	-0,764	0,445153
Локалізація -пряма	-1,949	0,5383	-3,621	0,000294
Локалізація – ректо-сигмоїдний кут	-2,3797	0,5936	-4,009	6,10×10 ⁻⁵
Локалізація – селезінковий кут	-1,857	0,6685	-2,778	0,005473
Локалізація -сигмоподібна	-1,3306	0,562	-2,367	0,017912
Локалізація -сліпа	-0,2521	0,9256	-0,272	0,785353
Передракові захворювання – наявні	-0,8207	0,2153	-3,812	0,000138

Таблиця 6.

Статистичні значимості зв'язків між видом передракової патології та іншими параметрами

Стать	Вік	Локалізація	Кровотечі
Передракова патологія	r=0,117 (точний критерій Фішера)	r=0,220 (однофакторний дисперсійний аналіз)	r=0,000369 (точний критерій Фішера)

ти про більшу частку передракової захворюваності у жінок (в порівнянні з чоловіками), однак для ствердження даної гіпотези потрібні додаткові дослідження.

Виявлено залежність імовірності кровотеч від локалізації пухлини та наявності передракових захворювань. Ця залежність стала об'єктом нашого інтересу та була проаналізована детально за допомогою логістичної регресії. Чутливість побудованої моделі становить 0,405, специфічність – 0,815, а коефіцієнти та їх статистичні показники наведені у таблиці 5:

Аналіз моделі довів, що статистично значимо збільшують імовірність виявлення кровотеч випадки локалізації пухлини в прямій кишці, ректосигмоїдному куті, сигмоподібній, низхідній кишках та селезінковому куті (у порівнянні із випадком пухлини у висхідному відділі $p < 0,05$).

Виконаний пошук зв'язків між видом передракової патології та статтю, віком, локалізацією, кровотечами виявив лише один ста-

тистично значимий – із наявністю кровотеч (табл. 6.).

Так, при малігнізованих тубулярних аденомах частота виникнення кровотеч складала 52,63%, при малігнізованих тубулярно-ворсинчатих аденомах – 26,67%, при малігнізованих ворсинчатих аденомах – 49,21%.

Слід зазначити, що середній вік пацієнтів із передпухлинною патологією був більший 60 років, але при аналізі трьох випадків КРР на фоні виразкового коліту виявили, що ці хворі значно молодші: середній вік склав $41,0 \pm 6,7$ років. КРР на фоні виразкового коліту та дифузного поліпозу виникав після багатьох (більше 10) років хвороби. Один пацієнт із аденокарциномою та дифузним поліпозом в анамнезі переніс дві операції з приводу колоректального раку та раку тонкої кишки. Рецидиви після ендоскопічних поліпектомій виникали через два, три і п'ять років. Двоє хворих з'являлись на контроль регулярно (раз на рік), і були вчасно прооперовані. Один пацієнт п'ять років на контроль не з'являвся, за-

хворювання було діагностоване в четвертій стадії, з наявністю віддалених метастазів.

Висновки

1. Після 50-річного віку захворюваність на колоректальний рак збільшується у десять разів.

2. Порушення акту дефекації спостерігали в хворих на колоректальний рак у 287 (41,3%) випадках.

3. Із патологічних домішок виділення крові спостерігали в 259 (37,3%) хворих, слизу – в 48 (6,9%) пацієнтів.

4. У 117 (16,8%) пацієнтів колоректальний рак виник в процесі переродження доброякісних передпухлинних захворювань, 109 (93,1%) із яких були аденомами.

5. Імовірність виявлення кровотеч зростає при локалізації пухлини в прямій кишці та лівій половині товстої кишки ($p < 0,05$), а також при наявності раку на фоні передракових захворювань кишківника ($p = 0,000369$).

ВОЗМОЖНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

В.И. Русин, А.В. Сочка

В работе приведены результаты анализа 695 пациентов с гистологически верифицированными злокачественными опухолями прямой и толстой кишки. Проанализированы возрастные и половые показатели больных, их жалобы, локализация и гистологические типы опухолей, диагностированные предопухолевые заболевания кишечника. В результате обработки показателей получены статистически значимые отличия и причинно-следственные связи между некоторыми параметрами, на основании которых определены характерные для колоректального рака показатели.

Ключевые слова: колоректальный рак, предраковые заболевания, аденома.

POSSIBLE PREDIKTORS OF COLORECTAL CANCER

V.I. Rusyn, A.V. Sochka

The results of analysis of 695 patients with the histological verified malignant tumours of rectum and colon are represented in this work. Age-dependent and sexual indexes of patients, their complaints, localization and histological types of tumours, diagnosed precancerous diseases were analysed. As a result we received statistically meaningful differences and cause-effect relations between some parameters, on the basis of which some characteristics for a colorectal cancer were defined.

Key words: colorectal cancer, precancerous diseases, adenoma.

ЛІТЕРАТУРА

1. Колесник Е.А. Рак толстой кишки: факторы риска, вопросы скрининга / Е.А. Колесник // Здоров'я України. – 2007. – № 20/1. – С. 24-26.
2. Смолякова Р.М. Клинические, молекулярные и генетические аспекты рака ободочной кишки / Р.М. Смолякова, Л.С. Яськевич, Т.С. Касьянова // Онкологический журнал. – 2008. – Т. 2., № 2. – С.109-117.
3. Сорокин Б.В. Современное состояние проблемы колоректального рака / Б.В. Сорокин, А. А. Литвиненко // Здоров'я України. – 2008. – №2/1. – С. 33-34.
4. Рак в Україні, 2009-2010: захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / під ред. І.Б.Щепотіна. З.П. Федоренко, А.В.Гайсенко [та інш.] // Бюлетень національного канцер-реєстру України. – 2011. – № 12. – С. 22, 39-42.
5. Bond H.D. Polyp Guideline: Diagnosis, Treatment, and Surveillance for Patients With Colorectal Polyps / H.D. Bond // Am. Journal of Gastroenterology. – 2000. – Vol. 95., № 11. – P. 3053-3063.
6. R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2011. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>.
7. Скрининг колоректального рака. Практическое руководство Всемирного гастроэнтерологического общества (ВГО) и Международного союза по профилактике рака пищеварительной системы: / S. Winawer, M. Classen, R. Lambert [et al.] // World Gastroenterology Organisation, 2008. – P. 17.

Стаття надійшла 13.03.2012