

О.Н. Черепко

Крымский государственный
 медицинский университет
 им. С.И. Георгиевского,
 Симферополь, Украина

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЧАСТОТУ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РЕЦИДИВОВ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

Ключевые слова: рак прямой
 кишки, рецидив, частота,
 прогноз.

Резюме. Изучена частота возникновения рецидивов рака прямой кишки (РПК) у 1490 больных РПК, оперированных в Крымском республиканском онкологическом диспансере с 1979 по 1998 г. У 154 (10,3%) больных возникли рецидивы заболевания. Подавляющее большинство рецидивов (74,8%) диагностировано в первые два года после операций. На частоту рецидивирования оказывают влияние 3 группы факторов: связанные с биологическими особенностями организма; с первичной опухолью; с характером проводимого лечения. При сочетании неблагоприятных факторов разных групп риск возникновения рецидива повышается.

ВВЕДЕНИЕ

Лечение рака прямой кишки (РПК) — одна из наиболее сложных и актуальных проблем онкологии. К числу главных причин неудовлетворительных результатов лечения относятся рецидивы РПК, частота которых, по данным разных авторов, варьирует от 7,5 до 32,7% [1, 3, 4, 6, 7, 9]. Несмотря на множество работ, посвященных изучению рецидивов РПК, в литературе имеются противоречивые данные о частоте их возникновения и факторах, влияющих на нее.

Задачей нашего исследования явился анализ частоты рецидивирования РПК у радикально прооперированных пациентов и выделение факторов, повышающих риск развития рецидива, на основе клинических данных Крымского республиканского онкологического диспансера.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С 1979 по 1998 г. в Крымском республиканском онкодиспансере по поводу первичного РПК выполнено 1490 радикальных операций (послеоперационная летальность составила 4,7%). Среди оперированных было 665 (44,6%) мужчин и 825 (55,4%) женщин в возрасте от 17 до 87 лет. С помощью многофакторного анализа изучали частоту и сроки возникновения рецидивов РПК. При проведении многофакторного анализа сравнивали частоту появления рецидивов РПК в зависимости от пола, возраста, локализации первичной опухоли, формы ее роста, гистологического строения, степени морфологической дифференцировки опухолевых клеток, глубины инвазии опухолью кишечной стенки, поражения регионарных лимфатических узлов метастазами, распространенности опухоли по окружности кишечной стенки, наличия стеноза прямой кишки, подвижности первичной опухоли, метода лечения (хирургическое, комбинированное), вида операции, объема операции (комбини-

рованная или нет), процентного содержания лимфоцитов в периферической крови (менее 19% и более 19%) — всего 15 факторов.

Использовали такие методы диагностики рецидивной опухоли в зависимости от ее локализации: клинические (ректальное и вагинальное исследование); эндоскопические (ректоромано- и фиброколоноскопия с биопсией); рентгенологические (ирригоскопия). Выполняли ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза; пункционную биопсию; цитологическое, патогистологическое и общепринятые лабораторные методы исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным проведенных исследований рецидивы РПК диагностированы у 154 (10,3%) из 1490 больных. В зависимости от сроков с момента выполнения первичной операции до появления рецидива пациентов разделили на 6 групп. В сроки: от 1 до 6 мес — 22 (14,3%) больных; от 6 до 12 мес — 45 (29,2%); от 12 до 18 мес — 35 (22,8%); от 18 до 24 мес — 13 (8,4%); от 2 до 3 лет — 16 (10,4%); более 3 лет — 23 (14,9%). Подавляющее большинство рецидивов (74,7%) было диагностировано в первые 2 года после операции, из них 52,0% — в срок от 6 до 18 мес, что соответствует данным других авторов [4, 6, 9].

Данные литературы свидетельствуют о разногласиях среди специалистов по поводу приоритета важности того или иного фактора, влияющего на риск развития рецидива РПК. Нами отмечено достоверное влияние на частоту рецидивирования (ЧР) пола больных: у женщин рецидивы выявлены чаще — у 99 (12,0 ± 1,1%) из 825 по сравнению с мужчинами — у 55 (8,3 ± 1,1%) из 665 ($p < 0,05$). ЧР в зависимости от возраста больных представлена в табл. 1. Возраст больных с рецидивами колебался от 22 до 78 лет. Отмечено достоверное повышение ЧР у больных моложе 40 лет: у 26 (38,2 ± 5,9%) из 68 по сравнению с пациентами старшей возрастной категории, у ко-

Таблица 1

ЧР в зависимости от возраста больных			
Возраст	Количество больных	Количество рецидивов	
		Абс. число	%
До 30 лет	10	4	40,0 ± 15,5
От 31 года до 40 лет	58	22	37,9 ± 6,4
От 41 года до 50 лет	160	27	16,9 ± 3,0
От 51 года до 60 лет	446	46	10,3 ± 1,4
От 61 года до 70 лет	553	37	6,7 ± 1,1
Старше 70 лет	263	18	6,8 ± 1,6

торых рецидивы диагностированы в 128 (9,0 ± 0,8%, $p < 0,001$) из 1422 случаев, что отмечают и другие авторы [4, 7]. Этот факт, по нашему мнению, можно объяснить отбором наиболее злокачественных вариантов опухолевых клеток при более высоком иммунитете у пациентов молодого возраста. Достоверно повышает риск рецидивирования исходная лимфопения у больных РПК: при уровне лимфоцитов в периферической крови менее 19% рецидивы наблюдались чаще — у 128 (24,9 ± 1,9%) из 514 по сравнению с группой больных, у которых уровень лимфоцитов был в пределах нормы (от 19 до 37%) — 26 из 976 (2,7 ± 0,5%, $p < 0,001$). Аналогичные данные получены и другими исследователями [8].

ЧР в зависимости от локализации первичной опухоли представлена в табл. 2. Чем дистальнее располагалась опухоль в прямой кишке, тем чаще отмечалось рецидивирование. При локализации опухоли в ректосигмоидном отделе рецидивы обнаружены — у 12 (5,7 ± 1,6%) из 210 больных, в анальном отделе — у 18 (22,5 ± 4,7%, $p < 0,001$) из 80. На ЧР существенно влияет форма роста опухоли. При эндофитных и смешанных опухолях отмечено достоверное увеличение рецидивирования — у 142 (11,8 ± 0,9%) из 1201 больного по сравнению с экзофитными опухолями — у 12 (4,2 ± 1,2%, $p < 0,001$) из 289. ЧР в зависимости от стадии заболевания, в соответствии с международной классификацией TNM (5-е издание), представлена в табл. 3. Отмечено достоверное повышение ЧР при инвазии опухоли всех слоев кишечной стенки и особенно при распространении за ее пределы: T4 — 12,2% рецидивов, T1 — 3,8% ($p < 0,01$). Согласно нашим результатам и данным других авторов [2, 7, 8, 10, 11], существенное влияние на

Таблица 2
Частота возникновения рецидивов в зависимости от локализации первичной опухоли

Локализация первичной опухоли (отдел)	Количество больных	Количество рецидивов	
		Абс. число	%
Ректосигмоидный	210	12	5,7 ± 1,6
Верхнеампулярный	316	24	7,6 ± 1,5
Среднеампулярный	450	44	9,7 ± 1,4
Нижнеампулярный	434	56	12,9 ± 1,6
Анальный	80	18	22,5 ± 4,7

Таблица 3
Частота рецидивов в зависимости от стадии заболевания

T, N	Количество больных	Количество рецидивов	
		Абс. число	%
T1	52	2	3,8 ± 2,7
T2	83	4	4,8 ± 2,3
T3	316	21	6,6 ± 1,4
T4	1039	127	12,2 ± 1,0
N0	912	52	5,7 ± 0,8
N1	441	72	16,3 ± 1,8
N2	137	30	21,9 ± 3,5

ЧР оказывает поражение регионарных лимфатических узлов метастазами. При N0 рецидивы диагностированы у 52 (5,7 ± 0,8%) из 912 больных; при N1–2 — у 102 (17,6 ± 1,6%, $p < 0,001$) из 578. ЧР зависит также от гистологического строения первичной опухоли (табл. 4). Рецидивы значительно чаще отмечали у больных с перстневидноклеточным и плоскоклеточным раком — у 22 (27,2 ± 4,9%) из 81 по сравнению с аденокарциномами — у 98 (7,9 ± 0,8%, $p < 0,001$) из 1240. По нашим наблюдениям, рецидивы чаще обнаруживали при низкодифференцированных аденокарциномах — у 56 (31,8 ± 3,5%) из 176 по сравнению с высоко- и умереннодифференцированными — у 42 (3,9 ± 0,6%, $p < 0,001$) из 1064. Важное влияние на ЧР оказывают также: распространенность опухоли по окружности кишечной стенки: при циркулярных опухолях рецидивы обнаружены чаще — у 98 (18,1 ± 1,7%) из 541, чем при нециркулярных — у 56 (5,9 ± 0,8%, $p < 0,001$) из 949; наличие стеноза прямой кишки: при стенозе — у 105 (19,0 ± 1,7%) из 552, при отсутствии стеноза — у 49 (5,2 ± 0,7%, $p < 0,001$) из 938; подвижность опухоли: при подвижных — у 58 (6,1 ± 0,8%) из 946, при малоподвижных опухолях — у 96 (17,6 ± 1,6%, $p < 0,001$) из 544 больных.

Достоверное влияние на ЧР оказывает проведение комбинированного лечения (несадовантная лучевая терапия + операция), при котором рецидивы отмечены у 87 (9,0 ± 0,9%) из 964 больных, в то время как при хирургическом лечении — у 67 (12,7 ± 1,5%, $p < 0,05$) из 526. До настоящего времени существуют разногласия по поводу вида оперативного вмешательства при раке нижнеампулярного отдела прямой кишки и его влияния на ЧР. Одни авторы в 92,4% случаев выполняют сфинктеросохраняющие операции (ССО) [1], другие — в 59,3% случаев — брюшно-промежностную экстирпацию (БПЭ) [5]. По нашим данным (табл. 5), вид оперативного лечения при обоснованности показаний к его выполнению не оказывает существенного влияния на ЧР: 9,6% рецидивов диагностировано при брюшно-анальной резекции (БАР),

Таблица 4
Частота рецидивов в зависимости от гистологического строения первичной опухоли

Гистологическое строение первичной опухоли	Количество больных	Количество рецидивов		
		Абс. число	%	
Аденокарцинома	1240	98	7,9 ± 0,8	
	высокодифференцированная	736	13	1,8 ± 0,5
	умереннодифференцированная	328	29	8,8 ± 1,6
низкодифференцированная	176	56	31,8 ± 3,5	
Слизистая аденокарцинома	152	31	20,4 ± 3,3	
Перстневидноклеточный рак	48	12	25,0 ± 6,2	
Плоскоклеточный рак	33	10	30,3 ± 8,0	
Недифференцированный рак	16	2	12,5 ± 8,3	
Меланобластома	1	1	100,0	

Таблица 5
Частота рецидивов после различных видов вмешательства

Операция	Число операций	Количество рецидивов	
		Абс. число	%
Трансанальное удаление опухоли*	38	9	23,7 ± 6,9
Брюшно-анальная резекция (БАР)	468	45	9,6 ± 1,4
Чрезбрюшинная резекция (ЧБР)	205	20	9,8 ± 2,1
Операция Гартманна	262	24	9,2 ± 1,8
Брюшно-промежностная экстирпация (БПЭ)	517	56	10,8 ± 1,4

* Трансанальное удаление опухоли производилось больным с высоким риском абдоминальных операций в связи с декомпенсированной сопутствующей патологией и при экзофитных опухолях в стадии T1–T2.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

10,8% — при БПЭ, что свидетельствует о целесообразности расширения показаний к проведению ССО без нарушения основополагающих онкологических принципов. Это значительно улучшает качество жизни больных и способствует их социальной реабилитации [1]. Риск рецидивирования значительно повышается при комбинированных операциях, выполняемых, как правило, в приместно-распространенных формах заболевания [10]. По нашим данным, рецидивы чаще наблюдались после комбинированных операций — у 102 (37,2 ± 2,9%) из 274 больных по сравнению с некомбинированными — у 52 (4,3 ± 0,6%, $p < 0,001$) из 1216.

Таким образом, большинство проанализированных факторов оказывают существенное влияние на ЧР РПК. По нашему мнению, все факторы, влияющие на ЧР РПК, можно разделить на 3 группы: факторы, связанные с биологическими особенностями организма (пол, возраст больных, количество лимфоцитов в периферической крови); факторы, связанные с первичной опухолью (локализация, форма роста опухоли, гистологическое строение, глубина инвазии кишечной стенки и распространенность за ее пределы; степень морфологической дифференцировки, распространенность по окружности, наличие стеноза, подвижность опухоли, поражение регионарных лимфатических узлов метастазами); факторы, связанные с характером проводимого лечения (метод лечения, вид операции, объем операции). При сопоставлении достоверности различий ЧР в зависимости от того или иного фактора установлено, что риск развития рецидива практически в равной мере обусловлен факторами двух первых групп: в подавляющем большинстве случаев, $p < 0,001$, исключая сравнение ЧР в зависимости от пола ($p < 0,05$) и степени инвазии кишечной стенки ($pT1-T4 < 0,01$). Среди факторов, связанных с проводимым лечением, на ЧР достоверно влияет метод лечения (комбинированное по сравнению с только хирургическим, $p < 0,05$), но не вид оперативного вмешательства (ССО по сравнению с БАР, $p < 0,01$). 99,9% достоверность повышения ЧР при комбинированных операциях ($p < 0,001$) связана, вероятно, как с наличием у таких больных далеко зашедшего опухолевого процесса, так и с более значительным влиянием подобных операций на гомеостаз организма. Риск рецидива резко возрастает при сочетании 2 и более из указанных факторов, что требует динамического наблюдения за данной группой больных с использованием современных методов диагностики. Адекватная оценка прогностического влияния вышеуказанных факторов позволяет составить индивидуальный прогноз для каждого больного и своевременно диагностировать рецидив.

ВЫВОДЫ

1. На частоту рецидивирования РПК оказывают влияние 3 группы факторов: связанные с биологическими особенностями организма; с первичной опухолью и с характером проводимого лечения.

2. Наиболее высок риск рецидивирования у больных моложе 40 лет при локализации опухоли в нижнеампулярном и анальном отделе прямой кишки, при низкодиффе-

ренцированных опухолях, при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах, инвазии опухоли всех слоев стенки кишки и особенно при распространении за ее пределы, а также у больных с исходной лимфопенией.

3. Учет прогностического влияния вышеуказанных факторов позволяет составить индивидуальный прогноз для каждого больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондарь ГВ, Башеев ВХ. Перспективы хирургии рака прямой кишки. Журн АМН Украины 1996; 2 (4): 644–55.
2. Браун ЕМ, Кикоть ВА. Причины и факторы прогноза возникновения местного рецидива рака прямой кишки. Клінін хірургія 1996; (6): 39–41.
3. Винник ЮА, Куций АС, Котенко АЕ и др. Результаты хирургического лечения рака прямой кишки. Клінін хірургія 2000; (2): 43–6.
4. Воробьев ГИ, Севостьянов СИ, Одарюк ТС. Группы риска рецидива рака прямой кишки после радикальных операций. Хирургия 1992; (3): 56–61.
5. Жарков ВВ, Курчин ВП, Русинович ВН. Влияние различных вариантов радикального лечения рака прямой кишки на отдаленные результаты. Здравооохр Белоруссии 1991; (4): 24–6.
6. Ефетов СВ, Романенко НЛ. Возможности и результаты лечения рецидивов рака прямой кишки. В: Науч-практ конф «Эффективность комплексных методов диагностики и лечения опухолей». Полтава, 1992: 31–4.
7. Кныш ВИ. Рак ободочной и прямой кишки. Москва: Медицина, 1997. 304 с.
8. Ульянов ВИ. Факторы прогноза при раке прямой кишки. Баку, 1985. 142 с.
9. Федоров ВД. Рак прямой кишки. Москва: Медицина, 1987. 320 с.
10. Gerard JP, Fric D, Coquard R, et al. Preoperative radiotherapy to prevent loco-regional recurrence in rectal carcinoma. Europ J Cancer 1995; 31A (5): 152–3.
11. Enker WE, Thaler HT, Cranor ML et al. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. J Amer Coll Surg 1995; 181 (4): 335–46.

FACTORS EFFECTING THE FREQUENCY OF RELAPSES OF RECTAL CANCER

O.N. Cheripko

Summary. *The rate of rectal cancer (RC) relapse was analyzed in 1490 patients with RC operated in the Crimean Republican Oncologic Dispensary between 1979 and 1998. Relapse occurred in 154 (10,3%) patients. The majority (74,8%) of relapses were identified within the first two years after operation. The following three groups of factors appear to affect the relapse rates: biological peculiarities of the host; features of the primary tumor; and character of treatment. Combination of unfavorable factors from several groups increases the relapse rate.*

Key Words: rectal cancer, rate, prognosis, relapse.

Адрес для переписки:

Черипко О.Н.

95034, Симферополь,

ул. Воровского, 60, кв. 234