

Г.П. Олійніченко

Д.В. Мясоедов

Л.А. Налєскіна

Л.З. Поліщук

О.М. Косак

Київська медична академія
післядипломної освіти
ім. П.Л. Шупика МЗ України

Інститут експериментальної
патології, онкології і радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького НАН України

Київська міська онкологічна
лікарня, Київ, Україна

Ключові слова: рак товстої
кишки, спадкові фактори, клініко-
генеалогічне обстеження, хворі з
обтяженими онкопатологією
родоводами.

ВСТУП

У загальній структурі онкологічної захворюваності рак товстої кишки (РТК) займає друге місце після раку молочної залози у жінок та раку легенів у чоловіків [1]. Останніми роками в Україні, як і в більшості розвинених країн, збільшується кількість хворих з цією патологією [2, 3]. Оцінка динаміки захворюваності на колоректальний рак у київській популяції, згідно з даними офіційної статистики Київської міської онкологічної лікарні (КМОЛ), не залишають сподівань на стабілізацію її рівня впродовж найближчих років [4]. Так, протягом 1990–2000 рр. рівень захворюваності на РТК серед мешканців м. Києва підвищився майже на 38%.

Згідно з результатами власних спостережень, у хворих на РТК, яких лікували у КМОЛ впродовж останніх років, існують суттєві відмінності перебігу захворювання, які є наслідком розвитку двох основних його форм: раку, що виник на фоні поліпів та поліпозу, та раку іншої етіології, враховуючи насамперед спадковий фактор [5]. Згідно з даними Н.Ф. Бельова [6], частота РТК серед родичів I ступеня споріднення тих хворих, у яких виникли первинно-множинні пухлини, становить 9%, що у порівнянні з популяційним рівнем перевищує таку у 70 разів, а частка спадкового фактора у розвитку захворювання становить 73,5%. Результати наших клініко-генеалогічних обстежень хворих на РТК свідчать про те, що колоректальний рак є багатофакторною патологією, у виникненні якої провідна роль належить генетичним факторам, які складають 75,1%, а інші чинники, в тому числі навколишнього середовища, — 24,9% [7].

Зазначене дає підставу стверджувати, що на клінічний перебіг колоректального раку та тривалість життя хворих суттєво впливає обтяженість родоводів онкопатологією, ретельний аналіз яких дозволить

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ РАКУ ТОВСТОЇ КИШКИ З УРАХУВАННЯМ СПАДКОВИХ ФАКТОРІВ

Резюме. Проведено порівняльний аналіз клінічного перебігу пухлинного процесу у 450 хворих на рак товстої кишки з урахуванням спадкових факторів. Встановлено, що в осіб з обтяженим сімейним онкоанамнезом у співставленні з хворими без обтяженості родоводів найбільш характерними клінічними особливостями виникнення та маніфестації раку товстої кишки є більш молодий вік, переважно низький ступінь диференціювання пухлин, домінування кількості виявлених метастазів як до початку лікування, так і після оперативного втручання, гірші показники 3-річної виживаності. Отже, це особлива категорія хворих, які потребують індивідуального спостереження та виваженого ставлення до вибору методів лікування.

індивідуалізувати схеми лікування та скласти реальний прогноз у кожному окремому випадку.

Метою даного дослідження було визначення особливостей клінічного перебігу РТК з урахуванням обтяженості родоводів онкопатологією у хворих, яких лікували в абдомінальному відділенні КМОЛ з 1996 по 1999 р.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проводили клініко-генеалогічне обстеження 450 хворих на РТК I–IV стадії. Вік хворих від 23 до 87 років, у середньому $57,0 \pm 3,2$ року. Найбільшу кількість склали хворі у віці 41–80 років, пік захворюваності припадав на вік 51–60 та 61–70 років. Чоловіків було 217, жінок — 233.

При клінічному аналізі перебігу захворювання перш за все враховували обтяженість родоводів онкопатологією, локалізацію пухлини у товстій кишці, стадію пухлинного процесу згідно з класифікацією TNM, ступінь диференціювання видаленої пухлини, частоту рецидивів та метастазування, а також від проведеного лікування. Крім того, оцінювали показники 3-річної виживаності хворих за допомогою методу побудови таблиць дожиття [8].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усіх хворих залежно від обтяженості родоводів онкопатологією розподілили на 2 групи: з обтяженим (260) і необтяженим (190) родоводом.

Аналіз клінічних особливостей пухлинного процесу у родовах 450 хворих на РТК виявив, що у 42 (9,3%) пацієнтів діагностували первинно-множинні пухлини різної локалізації або травного тракту, які виникли як синхронно у 10 (23,8%), так і метахронно — у 32 (76,2%).

Оцінка спектра онкопатології у родовах хворих з обтяженим онкоанамнезом свідчить, що найбільш по-

ширеними злоякісними пухлинами у родичів пробандів були: рак органів травлення — у 101 (47,6%), в тому числі РТК — у 38 (18,2%), рак легенів — у 26 (12,4%), рак тіла матки — у 22 (10,5%), рак молочної залози — у 32 (14,6%). Агрегація цих та інших пухлин у родовах відповідала сімейному раковому синдрому I типу (рис. 1, 2).

При співставленні клінічної характеристики хворих з обтяженим та необтяженим родоводом встановлено, що за віком обидві групи були рівнозначними: середній вік при обтяженості родоводів становив 59 років, необтяженості — 62 роки. Розподіл хворих за віком по 10-річчях показав (рис. 3), що у молодому та середньому віці (21–50 років) більше хворих з обтяженим сіонкоанамнезом. У віці 51–60 та 71–80 років кількість хворих у групах була однаковою, а у віці 61–70 років переважали хворі з необтяженим онкоанамнезом.

Згідно з клінічними даними, із 450 обстежених хворих I стадію пухлинного процесу встановлено у 10%, II — у 52%, III — у 23%, IV — у 15%.

Розподіл хворих на РТК за стадією пухлинного процесу з урахуванням обтяженості родоводів (табл. 1) свідчить про невелику кількісну перевагу хворих з IV стадією при обтяженості родоводів. Таку саму картину спостерігали і відносно статі хворих.

При співставленні частоти ураження товстої кишки раком у виділених групах хворих відзначені такі відмінності локалізації пухлин: за обтяженості родоводів значне збільшення кількості хворих з пухлиною поперечної і сигмоподібної ободової кишки; за необтяженості родоводів — селезінкового кута і ректосигмоїдного відділу (див. табл. 1).

Більш докладний аналіз результатів дослідження у хворих на РТК за класифікацією TNM виявив, що при обтяженому родоводі частіше діагностували стадію T4N1M0 (7,5%), T3N1M1 (6,2%), T4N1M1 (2,6%),

T4N2M1 (2,2%), ніж за відсутності онкопатології у родовах, у той же час в останніх переважно відзначали стадію T4NXM0 та N4N0M1. Кількість пацієнтів із захворюванням інших стадій була майже однаковою.

Негативний вплив обтяженості родоводів виявлено також при аналізі ступеня морфологічного диференціювання видаленої пухлини. Так, серед 260 хворих з обтяженими родоводами основну групу склали 187 (72%) пацієнтів зі ступенем диференціювання пухлини G2. Ступінь диференціювання G3 встановлено у 50 (19%), G1 — у 21 (8%) проти 53 (28%) пацієнтів з необтяженим родоводом. Кількість хворих зі ступенем диференціювання пухлини G4 в обох групах була однаковою — 1% (рис. 4).

За оцінкою поширеності пухлинного процесу, ще до оперативного втручання виявляли віддалені метастази у 42 (16,2%) — на РТК з обтяженим онкоанамнезом та у 20 (10,5%) — без обтяженості родоводів. Слід відзначити, що у групі хворих з обтяженістю родоводів метастатичний процес у 2 рази частіше спостерігали при локалізації пухлин у сигмоподібній ободовій кишці — у 62 (33%) проти 34 (15%) у групі з необтяженим онкоанамнезом. В обох групах метастази виявляли переважно в печінці, що склало 55–60% усіх випадків метастатичного ураження віддалених органів.

Враховуючи ступінь поширеності пухлинного процесу, 403 хворим проведено різного виду лікування (табл. 2). У 158 (71,5%) хворих з обтяженими родоводами виконані радикальні операції, у 22 (9,9%) — паліативні, у 29 (13,2%) — симптоматичні, у 13 (5,4%) — реконструктивно-відновні; у групі з необтяженим онкоанамнезом — відповідно у 136 (74,7%), 6 (3,3%), 27 (14,8%) і 13 (7,2%). Отже, у хворих з обтяженими родоводами зменшується можливість виконання радикальних та реконструктивно-

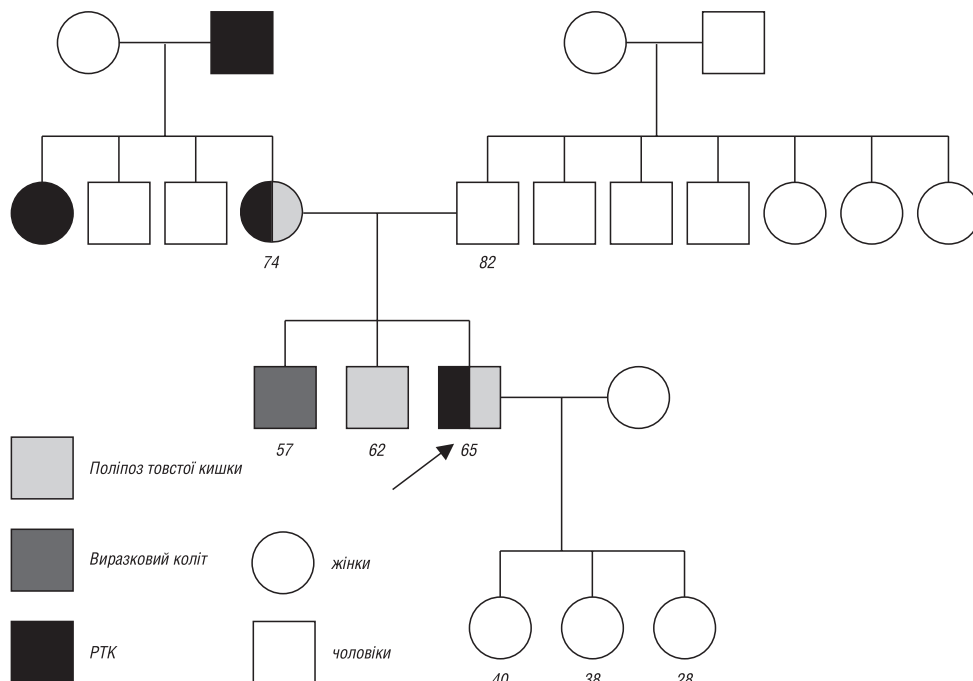


Рис. 1. Родовід хворого на РТК з накопиченням цієї патології у родичів по материнській лінії. У пробанда (помічений стрілкою) та його матері колоректальний рак виник на фоні поліпозу товстої кишки, в одного рідного брата — поліпоз, в іншого — виразковий коліт

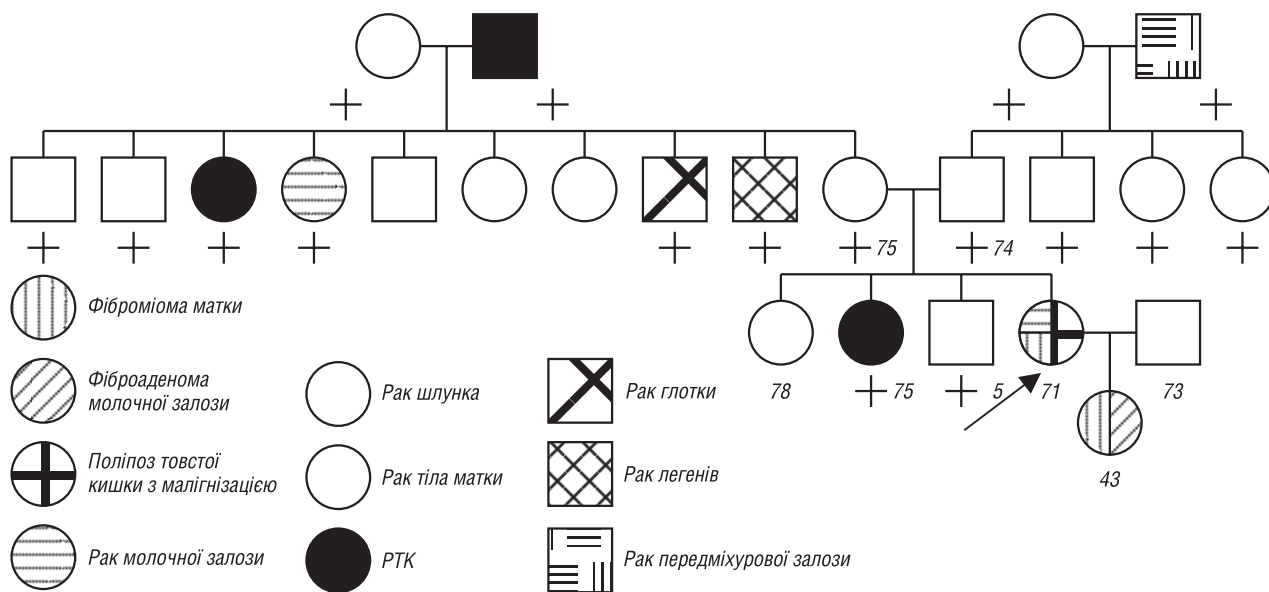


Рис. 2. Сімейний раковий синдром I типу. У пробанда (помічений стрілкою) малігнізація поліпа на фоні поліпозу товстої кишки, у родичів по материнській лінії – накопичення РТК у 3 поколіннях та агрегація цієї онкопатології із новоутвореннями іншого генезу, що простежуються як по материнській, так і по батьківській лінії

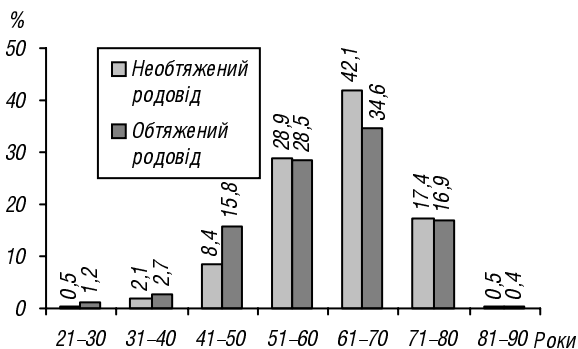


Рис. 3. Розподіл за віком хворих на РТК залежно від обтяженості родоводів онкопатологією

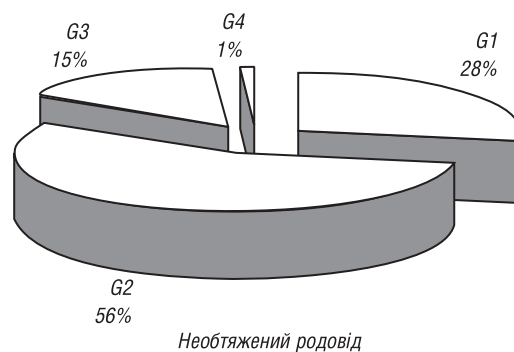
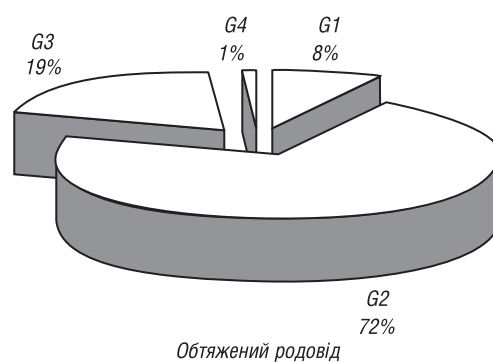


Рис. 4. Ступінь морфологічної диференціації пухлин (G1–G4) у хворих на РТК з обтяженим та необтяженим родоводом

Таблиця 1

Порівняльна клінічна характеристика хворих з обтяженим та необтяженим онкопатологією родоводом

Показник	Обтяжений родовід	Необтяжений родовід
Кількість хворих	260 (57,7%)	190 (42,3%)
Вік хворих, роки	23–85	29–82
Чоловіки, %	48,5	47,9
Жінки, %	51,5	52,1
Стадія пухлинного процесу, %		
I	10,6	10,9
II	49,5	55,5
III	22,6	21,9
IV	17,3	11,6
Локалізація пухлин, %		
Сліпа кишка	4,2	4,2
Висхідна ободова кишка	5,8	5,8
Печінковий кут	2,4	3,2
Поперечна і сигмоподібна ободова кишка	2,7	1,0
Селезінковий кут	1,9	3,2
Нисхідна ободова кишка	3,8	3,2
Сигмоподібна кишка	24,2	17,4
Ректосигмоїдний відділ	7,7	11,5
Пряма кишка	47,3	50,5

відновних операцій, проте у 3 рази збільшується необхідність у проведенні паліативних втручань.

Оскільки одним із найважливіших клінічних показників, що визначають подальший перебіг хво-

роби і терміни виживання хворих, є поява рецидивів та метастазів після оперативного лікування [9–11], продовжують спостереження за хворими на РТК з урахуванням спадкового фактора. Виявлено, що рецидиви та метастази протягом 3 років виникли у 56 (21,5%) пацієнтів з обтяженим онкоанамнезом та у 32 (16,8%) з необтяженими родоводами. Кількість хворих з обтяженим онкоанамнезом з метастазами становила 44 (78,6%), а з рецидивами — 12 (21,4%). У хворих з необтяженими родоводами частота метастазів була суттєво нижчою (на 32%) і

ЛІТЕРАТУРА

1. Рак ободочной и прямой кишки. Под ред. **ВИ Кныш**, Москва: Медицина, 1997. 304 с.
2. **Аксель ЕМ, Бармина НМ**. Колоректальный рак (заболеваемость, смертность, социально-экономический ущерб). Рос онкол журн 1999; (6): 40–6.
3. **Федоренко ЗП, Гулак ЛО, Горох ЕЛ та ін.** Рак в Україні, 1998. Захворюваність, смертність, виживання, діагностика, лікування: Бюл Нац канцер-реєстру України. Київ: 2000. 105 с.
4. Основні показники діяльності онкологічної служби м. Києва в 1999 році. Головне управління охорони здоров'я м. Києва. Миський інформаційно-аналітичний центр медичної статистики. Київська міська онкологічна лікарня. Київ: 2000. 109 с.
5. **Налескіна ЛА, Поліщук ЛЗ, Олійниченко ГП та ін.** Клініко-генетичні особливості виникнення та маніфестації колоректального раку. Лік справа 1998; (4): 98–101.
6. **Белев НФ**. Генетический анализ предрасположенности к аденомам и раку толстой кишки [Автореф дис ... д-ра мед наук]. Москва: Российский онкологический научный центр АМН РФ, 1996. 47 с.
7. **Поліщук ЛЗ, Налескіна ЛА, Глушенко НМ та ін.** Клініко-генеалогічний аналіз родоходів хворих на колоректальний рак. Онкологія 1999; (3): 183–6.
8. **Двойрин ВВ**. Статистическая оценка эффекта лечения онкологических больных. Вопр онкол 1982; 28 (12): 29–37.
9. **Кикоть ВА** Пути повышения эффективности лечения рака прямой кишки [Автореф дис ... д-ра мед наук]. Киев: Институт проблем онкологии, 1989. 29 с.
10. Справочник по онкологии. Под ред. **СА Шалимова, ЮА Гриневича, ДВ Мясоедова**. Київ: Здоров'я, 2000. 558 с.
11. **Сидоренко АМ**. Десятилетняя выживаемость больных раком ободочной и прямой кишки (стадия РТЗ – 4N0 – 2M0) после различных видов хирургического лечения. Онкология 2000; 2 (4): 290–1.
12. **Налескіна ЛА, Воробйова ЛР, Хома ДІ та ін.** Особливості експресії білка p53 в епітелії слизової оболонки товстої кишки, враженої поліпами та раком. Цитология и генетика 2000; 34 (1): 15–22.
13. **Налескіна ЛА, Забарко ЛБ, Поліщук ЛЗ и др.** Клинико-генеалогическая и иммуногистохимическая характеристика колоректального рака у лиц киевской популяции. Онкология 2000; 2 (4): 242–6.

PECULIARITIES OF THE CLINICAL COURSE OF COLON CANCER WITH ACCOUNT FOR HEREDITARY FACTORS

G.P. Olijnitchenko, D.V. Myasoedov, L.A. Naleskina, L.Z. Polischuk, O.M. Kossak

Summary. Findings of a comparative analysis of the clinical course of tumor process in 450 patients with colon cancer with registration of the genealogical burden are presented. It was found that the most distinctive clinical peculiarities of beginning and manifestation of colon cancer in patients with an oncopathology burden in the pedigrees as compared to persons without oncopathology include: younger age; higher frequency of tumors with a low degree of differentiation; domination of metastases revealed both before and after surgical treatment; and lower rate of the three-year survival. Thus, this is a distinctive category of patients which requires individual observation and a thoughtful approach to choosing the treatment methods.

Key Words: colon cancer, hereditary factors, clinical and genealogical investigation, patients with oncopathology burden in the pedigree.

Таблиця 2

Розподіл хворих на РТК за видом хірургічного втручання з урахуванням обтяженості родоходів онкопатологією

Вид операції	Всього		Хворі з обтяженим родоходом		Хворі з необтяженим родоходом	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Радикальні	294	73	158	71,5	136	74,7
Паліативні	28	7,0	22	9,9	6	3,3
Симптоматичні	56	13,8	29	13,2	27	14,8
Реконструктивно-відновні	25	6,2	12	5,4	13	7,2

становила 15 (46,8%) спостережень. Кількість рецидивів у хворих цієї групи майже не відрізнялась від кількості метастазів і дорівнювала 17 (53,2%).

Аналіз виживаності хворих на РТК з урахуванням обтяженості родоходів онкопатологією дозволив виявити суттєву різницю показників виживаності, які були статистично нижчими у групі з обтяженим анамнезом ($p < 0,05$), що дало можливість підтвердити важливе значення цього фактора в перебігу раку прямої і ободової кишки (табл. 3).

Таблиця 3

Виживаність хворих на РТК з обтяженим і необтяженим онкопатологією родоходом

Рік спостереження	Обтяжений родовід, %	Необтяжений родовід, %
1-й	86,3 ± 2,24	92,4 ± 2,62
2-й	82,9 ± 3,56	90,5 ± 2,96
3-й	78,4 ± 5,14	88,4 ± 3,14

Отже, оцінка результатів порівняльного аналізу клінічного перебігу колоректального раку з урахуванням генеалогічного фактора дозволила виявити такі характерні особливості при обтяженості родоходів онкопатологією: серед хворих на РТК переважають особи більш молодого віку; визначають пухлини, як правило з низьким ступенем диференціювання, що впливає на перебіг і прогноз хвороби; як до початку лікування, так і після оперативного втручання частіше, ніж за відсутності родинної обтяженості родоходів онкопатологією, виявляли метастази; відзначене домінування метастатичного процесу над місцевими рецидивами РТК, що суттєво погіршує показники виживаності.

Можна припустити, що перевага метастатичного процесу у хворих на РТК з обтяженим сімейним онкоанамнезом пов'язана з більш активними проліферативними процесами у первинній пухлині, про що свідчать результати проведених нами імуногістохімічних досліджень рівня експресії ядерного антигену проліферуючих клітин (PCNA) у співставленні з мітотичною активністю та експресією білка p53 [12, 13].

Таким чином, виявлені нами особливості виникнення та маніфестації колоректального раку у хворих з обтяженим онкопатологією родоходом є свідченням того, що генеалогічне навантаження позначається на клінічному перебігу та прогнозі захворювання. Все зазначене підтверджує положення про те, що це особлива група хворих, які потребують індивідуального спостереження та виваженого ставлення до вибору методів лікування. Отримані дані є підставою для розроблення нових підходів до лікування хворих цієї категорії з метою підвищення його ефективності.