

Б.Б. Татарин¹
 А.Є. Крижанівська^{1, 2}
 І.С. Голотюк^{1, 2}
 І.П. Семенів¹

¹ДУ «Івано-Франківський національний медичний університет»

²Комунальний заклад «Прикарпатський клінічний онкологічний центр», Івано-Франківськ, Україна

Ключові слова: рак прямої кишки, локалізація пухлини, ступінь диференціації G, загальна виживаність.

ФАКТОРИ ПРОГНОЗУ У ХВОРИХ НА РАК ПРЯМОЇ КИШКИ

Мета: підвищення ефективності лікування хворих на рак прямої кишки (РПК) шляхом вивчення прогностичних факторів та індивідуалізації лікування. **Об'єкт і методи:** в основу дослідження покладені результати спостереження 779 хворих на РПК. Вивченню та оцінці підлягали такі прогностичні чинники, як локалізація пухлини, вік пацієнта на момент встановлення діагнозу, стать, ступінь диференціації пухлини G. Усіх учасників розподілили відповідно до стадійності захворювання (система TNM), в дослідження були включені пацієнти з РПК II, III та IV стадії. Аналіз отриманих результатів проводили, порівнюючи показники в підгрупах кожної зі стадій та разом для загальної кількості хворих, визначаючи їхній вплив на загальну виживаність (ЗВ). **Результати:** при визначенні впливу ступеня диференціації пухлини G встановлено, що кращі показники ЗВ мали хворі на РПК III стадії з помірним ступенем диференціації G2. При порівнянні 4-річної ЗВ частка пацієнтів, які вижили, при РПК G1 — 20,6; G2 — 33,8; G3 — 0,0% ($p = 0,01$). При РПК II та IV стадії корелятивного зв'язку між ЗВ пацієнтів та ступенем диференціації пухлини не спостерігали. При аналізі як прогностичного фактора місця локалізації первинної пухлини найкращі показники ЗВ спостерігали у пацієнтів з РПК II стадії при локалізації пухлини у ректо-сигмовидному відділі товстої кишки ($p = 0,02$); у пацієнтів з РПК III та IV стадії залежності між ЗВ та локалізацією пухлини не встановлено. **Висновки:** ступінь диференціації пухлини G демонструє зв'язок ($p = 0,01$) із ЗВ пацієнтів з РПК III стадії. Від місця локалізації пухлини достовірно залежить ЗВ ($p = 0,02$) пацієнтів з РПК II стадії.

Щорічно в Європі діагностують близько 100 тис. нових випадків раку прямої кишки (РПК), у США — понад 40 тис. [1, 2]. Основним методом лікування хворих із розповсюдженням пухлинного процесу у прямій кишці є комбінований, який включає хірургічне лікування, променеви та поліхіміотерапію (ПХТ) у різних послідовностях [3–5].

Згідно з даними Національного канцер-реєстру, у структурі захворюваності на злоякісні новоутворення (ЗН) населення України (за винятком немеланомних ЗН шкіри) РПК посідає 6-те місце у пацієнтів обох статей, становлячи у чоловіків — 6,1%, у жінок — 5,0%. У статеві-віковій структурі захворюваності на ЗН у чоловіків РПК не входить до 6 основних нозологічних форм, у жінок віком 55–74 та ≥ 75 років посідає 5-те місце (5,7 і 5,9% відповідно). У структурі смертності від ЗН населення України у чоловіків РПК посідає 5-те місце (6,3%), у жінок — 4-те (6,7%). Питома вага смертності від РПК у чоловіків віком 55–74 років — 6,4%, ≥ 75 років — 6,3%; у жінок ≥ 75 років — 8,7%. З числа вперше виявлених пацієнтів з РПК I–II стадію відзначали у 54,7%, III — у 21,8%, IV — у 18,2%, стадію не визначено у 4,8% випадків. Охоплено спеціальним лікуванням 72,1% пацієнтів. Не прожили 1 року з числа вперше виявлених у 2017 р. 27,6% пацієнтів [6].

РПК тривалий час вважався радіорезистентною пухлиною. Проте протягом останніх років досягнуто значного прогресу у лікуванні пацієнтів із РПК шля-

хом застосування неоад'ювантної хіміопроменевої терапії (НАХПТ). Такий підхід дозволяє отримати задовільні результати та регресію первинної пухлини при I–II стадії захворювання [7–12].

Виділяють низку прогностичних факторів, які впливають на виживаність пацієнтів. До негативних прогностичних факторів відносять: III–IV стадію захворювання на момент встановлення діагнозу; інвазію пухлини у всі шари кишкової стінки; наявність віддалених метастазів; ураження лімфатичних вузлів; ступінь диференціювання пухлини G3, G4; рівень PEA $> 25,0$ нг/мл; негативні маркери MSI, DCC; позитивний маркер TS; мутації K-RAS, BRAF; недостатню радикальність хірургічного втручання; наявність декомпенсованої супутньої патології у пацієнтів; молодий та старечий вік пацієнтів; несприятливі соціальні фактори (відсутність соціальної чи психологічної підтримки) [13–19].

З розвитком науково-дослідницьких технологій більшість досліджень спрямована на детальний аналіз генетичних маркерів та їхній вплив на специфіку лікування і прогноз при РПК. Однак щодо впливу локалізації пухлини (відділ ураження товстої кишки) та ступеня диференціації G в науковій літературі є різні погляди. Тому вважали доцільним дослідити точний вплив зазначених характеристик на загальну виживаність хворих на РПК з подальшою метою індивідуалізації та підвищення ефективності їх лікування.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

В основу роботи покладено результати спостереження 779 хворих на РПК, які проходили лікування в Комунальному закладі «Прикарпатський клінічний онкологічний диспансер» у 2012–2018 рр. Усі пацієнти дали інформовану згоду на використання їх клінічних даних та біологічного матеріалу в дослідницьких цілях.

Аналізували такі прогностичні чинники, як локалізація пухлини (ділянка ураження товстої кишки), вік пацієнта на момент встановлення діагнозу, стать, ступінь диференціації пухлини G.

Усіх пацієнтів розподілили відповідно до стадійності захворювання (система TNM), у дослідження включали хворих на РПК II–IV стадії. Аналіз отриманих результатів проводили, порівнюючи досліджувані показники всередині кожної групи за стадією РПК та разом для загальної кількості хворих, визначаючи їхній вплив на загальну виживаність (ЗВ).

Статистичну обробку даних проводили з використанням методів варіаційної статистики із застосуванням програми «Statistica 8.0». Вірогідність відмінностей між показниками оцінювали за t-критерієм Стюдента. Виживаність хворих аналізували за методом Каплана — Мейєра. Достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними гістологічного вивчення операційного матеріалу всіх включених у дослідження пацієнтів (незалежно від стадії захворювання), аденокарцинома високого ступеня диференціювання G1 діагностована у 165 (27,4%) пацієнтів, помірно диференційована аденокарцинома G2 — у 384 (63,7%) пацієнтів, низькодиференційована аденокарцинома G3 — у 54 (9%) пацієнтів.

Оцінено ЗВ хворих залежно від ступеня диференціації пухлини без урахування стадії захворювання (рис. 1, табл. 1).

Таблиця 1

ЗВ (%) пацієнтів із РПК зі ступенем диференціації G1, G2, G3

Період спостереження, міс	Пацієнти, які вижили, %			Стандартна похибка		
	G1	G2	G3	G1	G2	G3
6	83,5	85,9	76,5	±3,0	±1,9	±5,9
12	71,1	75,4	60,5	±3,7	±2,4	±7,1
24	44,0	54,6	44,8	±4,3	±3,0	±7,7
36	33,3	38,7	39,9	±4,2	±3,2	±7,8
48	27,1	28,8	31,1	±4,3	±3,3	±7,8
60	20,8	22,4	26,9	±4,3	±3,5	±7,8

Коментуючи отримані результати, відзначили відсутність статистично суттєвого впливу ступеня диференціації пухлин на ЗВ пацієнтів з РПК при аналізі без урахування стадії захворювання. Тому проведено постадійний аналіз впливу ступеня диференціації пухлини на ЗВ.

При РПК II стадії аденокарцинома високого ступеня диференціації G1 визначена у 113 (27,8%) пацієнтів, помірно диференційована аденокарцинома G2 — у 266 (65,4%) хворих, низькодиференційо-

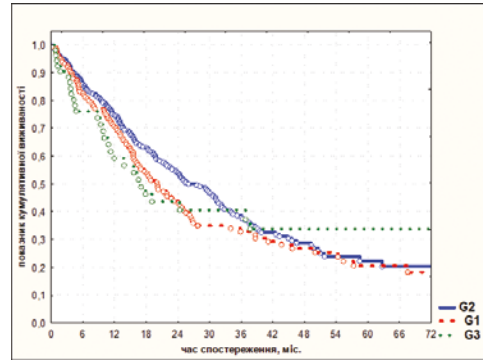


Рис. 1. Кумулятивна ЗВ пацієнтів з РПК залежно від ступеня диференціації пухлини (метод Каплана — Мейєра)

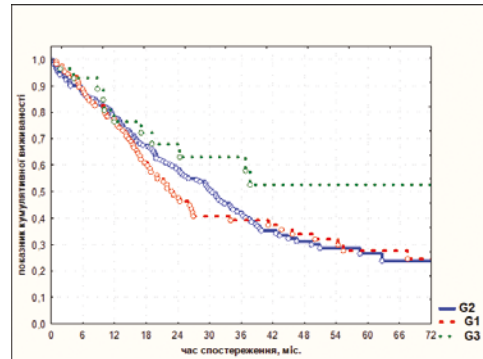


Рис. 2. Кумулятивна ЗВ пацієнтів з РПК II стадії залежно від ступеня диференціації пухлини (метод Каплана — Мейєра)

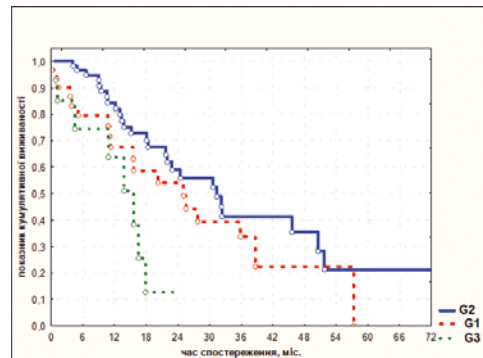


Рис. 3. Кумулятивна ЗВ пацієнтів з РПК III стадії залежно від ступеня диференціації пухлини (метод Каплана — Мейєра)

вана аденокарцинома G3 — у 28 (6,9%) пацієнтів. Дані щодо ЗВ хворих на РПК II стадії залежно ступеня диференціації пухлини наведені на рис. 2 і в табл. 2.

Таблиця 2

ЗВ (%) пацієнтів з РПК II стадії зі ступенем диференціації G1, G2, G3

Період спостереження, міс	Пацієнти, які вижили, %			Стандартна похибка		
	G1	G2	G3	G1	G2	G3
12	77,5	78,7	76,9	±4,2	±2,7	±8,3
24	48,7	58,8	68,1	±5,3	±3,5	±9,4
36	39,3	42,6	60,5	±5,3	±3,8	±10,2
48	33,9	31,1	47,2	±5,4	±3,9	±10,9
60	27,6	26,4	40,8	±5,5	±4,2	±11,1

Результат аналізу даних свідчить, що частка ЗВ у хворих з високим та помірним ступенем диференціації пухлини практично однакова у кожно-

му досліджуваному часовому інтервалі. У пацієнтів з низьким ступенем диференціації G3 — статистично незначно кращі ($p = 0,4$) показники ЗВ. При порівнянні 5-річної ЗВ: у підгрупі G1 — 27,6%, G2 — 26,4%, G3 — 40,8%.

У пацієнтів з РПК III стадії аденокарцинома G1 виявлена у 31 (26,3%) випадку, G2 — у 73 (61,9%), G3 — у 14 (11,9%). Розраховано частку ЗВ хворих на РПК III стадії, опираючись на ступінь диференціації пухлини (рис. 3, табл. 3).

Таблиця 3

ЗВ (%) пацієнтів з РПК III стадії зі ступенем диференціації G1, G2, G3

Період спостереження, міс	Пацієнти, які вижили, %			Стандартна похибка		
	G1	G2	G3	G1	G2	G3
12	68,3	85,0	64,3	±8,8	±4,9	±14,6
24	55,1	59,0	8,8	±9,9	±7,7	±10,9
36	35,3	41,5	—	±10,2	±8,5	—
48	20,6	33,8	—	±11,5	±9,0	—

Аналіз наведених даних свідчить, що при РПК III стадії поганим прогностичним чинником може вважатися низький ступінь диференціації пухлини. Зазначимо, що у кожному з досліджуваних часових інтервалів хворі з помірним ступенем диференціації пухлини (G2) демонструють дещо кращі показники ЗВ. При порівнянні 2-річної ЗВ: за наявності пухлин G1 — 55,1%, G2 — 59,0%, G3 — 8,8%; при порівнянні 4-річної ЗВ: відповідно 20,6; 33,8; 0,0%. Критерій достовірності для РПК III стадії — $p = 0,01$.

При РПК IV стадії аденокарцинома G1 відзначена у 21 (26,9%) хворого, G2 — у 45 (57,7%), G3 — у 12 (15,4%). Дані щодо ЗВ хворих на РПК IV стадії різного ступеня диференціації пухлин наведено на рис. 4 та у табл. 4.

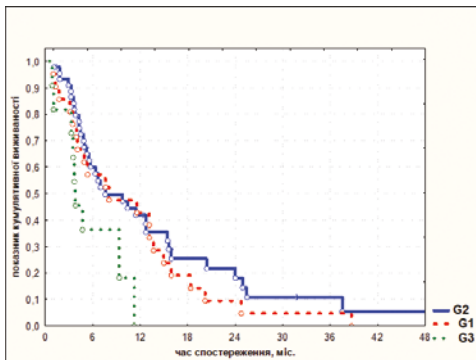


Рис. 4. Кумулятивна ЗВ пацієнтів з РПК IV стадії залежно від ступеня диференціації пухлини (метод Каплана — Мейера)

Як видно, подібно даним, одержаним при аналізі ЗВ пацієнтів з РПК III стадії, при РПК IV стадії поганим прогностичним чинником можна вважати наявність пухлини GIII. Але вплив ступеня диференціації пухлини в цій підгрупі пацієнтів виявляється лише на рівні тенденції: критерій достовірності для IV стадії — $p = 0,2$. При порівнянні 6-місячної ЗВ: за наявності пухлини G1 — 57,1%, G2 — 60,5%, G3 — 36,4%. Починаючи з 12-місячного терміну спостереження, хворих на РПК G3 немає. У кожному з досліджуваних часових інтервалів хворі з помірним

ступенем диференціації G2 демонструють дещо кращі показники ЗВ. Зокрема, при порівнянні 4-річної ЗВ: для G1 — 2,4%, для G2 — 9,1%.

Таблиця 4

ЗВ (%) пацієнтів з РПК IV стадії зі ступенем диференціації G1, G2, G3

Період спостереження, міс	Пацієнти, які вижили, %			Стандартна похибка		
	G1	G2	G3	G1	G2	G3
6	57,1	60,5	36,4	±10,8	±7,5	±14,5
12	42,9	42,1	—	±10,8	±7,8	—
24	9,5	22,7	—	±6,4	±7,2	—
36	2,4	9,1	—	±3,3	±5,5	—

Для узагальнення отриманого масиву даних нами виконане порівняння відсоткової ЗВ пацієнтів при 3-річному спостереженні залежно від стадії захворювання та ступеня диференціації пухлини (табл. 5).

Таблиця 5

3-річна ЗВ пацієнтів із РПК (%) залежно від стадії захворювання та ступеня диференціації пухлини

Ступінь диференціації	Стадія РПК		
	II	III	IV
G1	39,3	35,3	2,4
G2	42,6	41,5	9,1
G3	60,5	—	—

У хворих на РПК II стадії результати виявилися парадоксальними, оскільки підгрупа пацієнтів із пухлинами G1 мала найнижчий рівень 3-річної ЗВ, а підгрупа з пухлинами G3 — найвищий. Відповідно для РПК III та IV стадії кращі показники визначені в підгрупах із середнім ступенем диференціації пухлини, порівняно з підгрупами G1 та G3. Отже, при РПК III та IV стадії можемо погодитися з фундаментальними даними літератури, стверджуючи про перевагу в прогнозі ЗВ пацієнтів із високо- та середньодиференційованим раком порівняно з низькодиференційованими пухлинами.

Аналіз впливу локалізації пухлини в товстій кишці на показник ЗВ вивчали залежно від стадії РПК. При РПК II стадії пухлина була локалізована у ректо-сигмовидному куті у 84 (15,9%) пацієнтів, у прямій кишці — у 434 (82,4%), в анусі та анальному каналі — у 9 (1,7%).

Показники ЗВ хворих на РПК II стадії залежно від локалізації пухлини наведено на рис. 5. Аналіз отриманих результатів свідчить, що найкращі показники ЗВ у пацієнтів з РПК II стадії відзначають при локалізації пухлини у ректо-сигмовидному відділі товстої кишки (C19). Медіана загальної тривалості життя пацієнтів при локалізації C19 — 38 міс, C20 — 23 міс, C21 — 24 міс. Критерій достовірності $p = 0,02$, що свідчить про вірогідність отриманих результатів.

При РПК III стадії у 27 (18,5%) пацієнтів пухлина локалізована у ректо-сигмовидному куті (C19), у 108 (74%) — у прямій кишці (C20), у 11 (7,5%) — в анусі та анальному каналі (C21). Розраховано показники ЗВ хворих на РПК стадії III, спираючись на локалізацію первинної пухлини (рис. 6). Аналіз отриманих результатів свідчить, що найкращі показ-

ники ЗВ при РПК III стадії спостерігаються також при локалізації пухлини C19. Проте критерій достовірності $p = 0,06$, отже, при цій стадії РПК не виявлено статистично суттєвої різниці результатів залежно від локалізації пухлини.

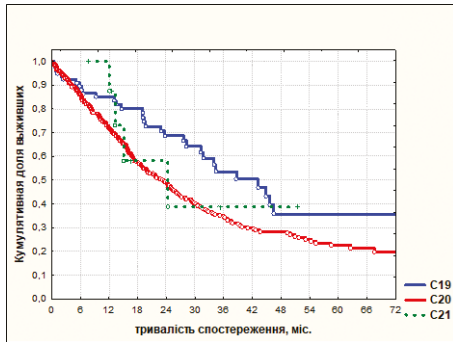


Рис. 5. Кумулятивна ЗВ пацієнтів з РПК II стадії залежно від локалізації пухлини в товстій кишці (метод Каплана — Мейера)

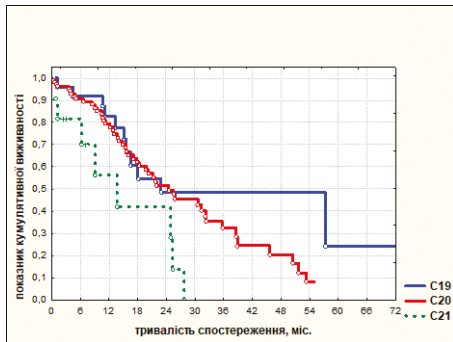


Рис. 6. Кумулятивна ЗВ пацієнтів з РПК III стадії залежно від локалізації пухлини в товстій кишці (метод Каплана — Мейера)

При РПК IV стадії у 25 (23,8%) пацієнтів пухлина була локалізована у ректо-сигмовидному куті (C19), у 77 (73,3%) — у прямій кишці (C20), у 3 (2,9%) — в анусі та анальному каналі (C21). Розраховано ЗВ хворих на РПК IV стадії, залежно від локалізації первинної пухлини (рис. 7). При цій стадії РПК не виявлено достовірної різниці в показниках ЗВ залежно від локалізації пухлини ($p = 0,9$).

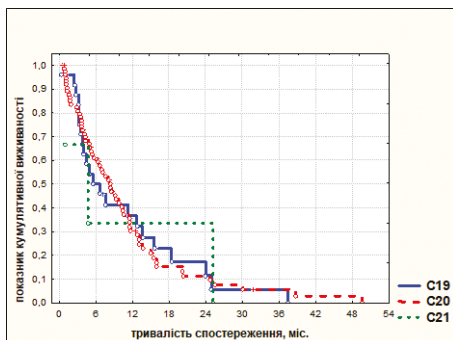


Рис. 7. Кумулятивна ЗВ пацієнтів з РПК IV стадії залежно від локалізації пухлини в товстій кишці (метод Каплана — Мейера)

Дослідження зв'язку між стадією РПК та ступенем диференціації пухлини G, між локалізацією первинної пухлини і G, а також між статтю пацієнта і G дозволило встановити достовірну кореляційну залежність ($p < 0,05$) між першими двома парами параметрів. Статистично суттєвий кореляційний зв'язок між статтю хворого та G не виявлений (табл. 6).

ляційну залежність ($p < 0,05$) між першими двома парами параметрів. Статистично суттєвий кореляційний зв'язок між статтю хворого та G не виявлений (табл. 6).

Таблиця 6

Кореляційний зв'язок між досліджуваними параметрами

Параметри	Кількість спостережень	Гамма	Z	p
Стадія і G	603	-0,109428	-2,07117	0,038343
Стать і G	603	-0,010329	-0,18885	0,850211
Локалізація і G	603	0,189902	2,85371	0,004321

ВИСНОВКИ

1. При визначенні впливу ступеня диференціації пухлини G на ЗВ встановлено, що достовірно кращі показники ЗВ мають пацієнти з РПК III стадії з помірним ступенем диференціації пухлини (G2). При РПК II та IV стадії статистично суттєвої залежності між ЗВ пацієнтів і ступенем диференціації пухлини не спостерігали.

2. При аналізі як прогностичного фактора місця локалізації первинної пухлини у товстій кишці найкращі показники ЗВ спостерігаються при локалізації пухлини у ректо-сигмовидному відділі товстої кишки (C19) при РПК II ($p = 0,02$) та III стадії ($p = 0,06$). При РПК IV стадії зв'язку між ЗВ пацієнтів та локалізацією пухлини не спостерігається.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Bondar GV, Dumansky YuV, Popovych OYu, et al. Onkologiya. Kyiv: Medytyna, 2013. 576 p. (in Ukrainian).
- Jamal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2013; 63: 11–30.
- Hotko YeS. Modern aspects of chemotherapy of rectal cancer. Zdoroviya Ukrainy 2009; 1 (5): 3–4 (in Ukrainian).
- Tyuliandin CA, Moiseyenko VM. Practical Oncology: selected lectures. TOMM tsentr, 2004. 784 p. (in Ukrainian).
- Cividalli A, Ceciarelli F, Livdi E, et al. Radiosensitization by oxaliplatin in a mouse adenocarcinoma: influence of treatment schedule. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 52: 1092–8.
- Cancer in Ukraine, 2017–2018. Morbidity, mortality, indicators of the oncology service activity. Bull Natl Cancer Register Ukr; Kyiv, 2019; 20: 104 p. (in Ukrainian).
- Cynamon J, Atar E, Steiner A, et al. Catheter-induced vasospasm in the treatment of acute lower gastrointestinal bleeding. J Vasc Interv Radiol 2003; 14 (2): 211–6.
- Du D, Su Z, Wang D, et al. Optimal interval to surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Clin Colorectal Cancer 2018; 17 (1): 13–24.
- Fernández-Martos C, Nogué M, Cejas P, et al. The role of capecitabine in locally advanced rectal cancer treatment: an update. Drugs 2012; 72 (8): 1057–73.
- Kornek G, Scheithauer W, Anghel R, et al. Consensus of medication-based treatment of rectal cancer. Medytyna svitu 2008; 1 (6): 79–90 (in Ukrainian).
- Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic treatment of colorectal cancer. Medytyna svitu 2008; 5 (1): 476–86 (in Ukrainian).
- Peng J, Lin J, Zeng Z, et al. Addition of oxaliplatin to capecitabine-based preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: long-term outcome of a phase II study. Oncol Lett 2017; 14 (4): 4543–50.

13. Jean GW, Shah SR. Epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Pharmacotherapy* 2008; **28** (6): 742–82.

14. Rahbari N, Weitz J, Hohenberger W, *et al.* Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery* 2010; **147** (3): 339–51.

15. Fernández-Martos C, Nogué M, Cejas P, *et al.* The role of capecitabine in locally advanced rectal cancer treatment: an update. *Drugs* 2012; **72** (8): 1057–73.

16. Hadlund C. CA 242, a new tumour marker for pancreatic cancer: a comparison with CA 19–9, CA 50 and CEA. *Cancer* 1994; **70**: 487–92.

17. Jean GW, Shah SR. Epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Pharmacotherapy* 2008; **28** (6): 742–82.

18. Rahbari N, Weitz J, Hohenberger W, *et al.* Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery* 2010; **147** (3): 339–51.

19. Uedo N, Ishikawa H, Narahara H, *et al.* Measurement of carcinoembryonic antigen in colonic effluent as a high-risk marker for colorectal carcinoma. *N Cancer Detect Prev* 2000; **24** (3): 290–4.

FACTORS OF PROGNOSIS IN RECTAL CANCER PATIENTS

B.B. Tataryn¹, A.E. Kryzhanivska^{1,2}, I.S. Golotiuk^{1,2},
I.P. Semeniv¹

¹SI «Ivano-Frankivsk National Medical University»

²Municipal Institution «Prekarpathian Clinical Oncology Center», Ivano-Frankivsk, Ukraine

Aim: To increase the effectiveness of the treatment of rectal cancer (RC) patients by studying prognostic factors and individualizing treatment. **Object and Methods:** The study is based on the observation of 779 RC patients. Such prognostic factors as tumor localization, patient age at diagnosis, gender, and degree of G tumor differentiation were subject to study and evalua-

tion. All participants were allocated according to the stage of the disease (TNM system), patients with stage II, III and IV RC were included in the study. The results obtained were analyzed by comparing the indicators in the subgroups of each stage and together for the total number of patients, determining their effect on overall survival (OS). Results: In determining the influence of the degree of differentiation of tumor G, it was found that the best indicators of OS had patients with stage III RC with moderate degree of G2 differentiation. When comparing 4-year OS, the proportion of surviving patients with G1 RC is 20.6; G2 — 33.8; G3 — 0.0% ($p = 0.01$). At stage II and stage IV no correlation between patients' OS and the degree of tumor differentiation was observed. In the analysis of the prognostic factor of the location of the primary tumor localization, the best OS parameters were observed in patients with stage II RC at tumor localization in the recto-sigmoid colon ($p = 0.02$); patients with stage III and IV RC have no dependence on OS and tumor localization. **Conclusions:** The degree of tumor differentiation G demonstrates a relationship ($p = 0.01$) with OS of patients with stage III RC. The site ($p = 0.02$) of patients with stage II RC significantly depends on the location of the tumor.

Key Words: rectal cancer, location of the tumor, degree of differentiation G, overall survival.

Адреса для листування:

Татарин Б.Б.

77440, Івано-Франківськ, вул. Медична, 17

Івано-Франківський національний
медичний університет

E-mail: boda.tataryn@gmail.com

Одержано: 11.09.19