

НОВЫЙ ЭТАП ДИАГНОСТИКИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА**Х. Дж. Исламов**

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии, Ташкент, Узбекистан

Ключевые слова: колоректальный рак, метастаз, диагностика, предикторы.**Таянч сўзлар:** колоректал рак, метастаз, диагностика, башоратчилар.**Key words:** colorectal cancer, metastasis, diagnosis, predictors.

Данное исследование выполнено на базе колопроктологического отделения Республиканского медицинского специализированного научно-практического центра онкологии и радиологии г. Ташкент. В ретроспективную группу включены данные о 360 больных колоректальным раком II-IV стадии заболевания, получавших хирургическое лечение в отделении колопроктологии Республиканского медицинского специализированного научно-практического центра онкологии и радиологии. Минимально-обязательным комплексом диагностических мероприятий для определения первичных отдаленных метастазов КРР является анализ результатов ОАК, повышенный уровень РЭА и СА19-9, наличие метастазов по результатам МРТ.

МЕТАСТАТИК КОЛОРЕКТАЛ РАК ТАШҲИСИНИНГ ЯНГИ БОСҚИЧИ**Х. Дж. Исламов**

Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент, Ўзбекистон

Ушбу тадқиқот Тошкент шаҳридаги Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг колопроктология бўлими базасида амалга оширилган. Ретроспектив гуруҳга Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг колопроктология бўлимида жарроҳлик йўли билан даволанган касалликнинг II-IV босқичидаги колоректал рак (КРР) касаллигига чалинган 360 нафар бемор тўғрисидаги маълумотлар киритилган. КРРнинг бирламчи узок метастазларини аниқлаш учун минимал мажбурий диагностика чоралари тўплами умумий қон таҳлили натижаларини таҳлил қилиш, РЭА ва СА19-9 даражасининг ошиши, МРТ натижаларини ўз ичига олди.

A NEW STAGE IN THE DIAGNOSIS OF METASTATIC COLORECTAL CANCER**Kh. J. Islamov**

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Tashkent, Uzbekistan

This study was performed on the basis of the coloproctology department of the Republican Medical Specialized Scientific and Practical Center of Oncology and Radiology in Tashkent. The retrospective group included data on 360 patients with colorectal cancer of stage II-IV of the disease who received surgical treatment in the department of Coloproctology of the Republican Medical Specialized Scientific and Practical Center of Oncology and Radiology. The minimum mandatory set of diagnostic measures to determine the primary distant metastases of CRC is the analysis of the results of UAC, elevated levels of REA and CA19-9, the presence of metastases according to the results of MRI.

Актуальность. В 2020 году колоректальным раком (КРР) заболели около 1,9 миллиона человек, умерло порядка 900 000, что сделало его вторым по смертности раком после рака легких [4]. Самая высокая заболеваемость в мире наблюдается в Северной Америке, Европе и Океании, но заболеваемость растет и в странах с переходной экономикой, в таких как Россия, Китая и Бразилии [1], что делает болезнь индикатором социально-экономическое развитие. КРР поражает мужчин в большей степени, чем женщин. С глобальной заболеваемостью 23,4 на 100 000 мужского и 16,2 на 100 000 женского населения. КРР – это редко встречается в молодом возрасте (до 40 лет) заболевание, большинство случаев приходится на возрастную группу 70 лет и старше [3]. Однако имеются сообщения о росте заболеваемости в младших возрастных группах и о у молодых людей диагностируют более поздние опухоли, что указывает на настоящий рост заболеваемости, а не только следствии более раннего диагноза [2; 6].

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), то есть болезнь Крона и язвенный колит, увеличивают риск развития КРР. Пациенты с ВЗК находятся под колоноскопическим наблюдением, а уровень смертности от КРР у пациентов с ВЗК снижается.

Международное агентство по изучению рака и Американский институт исследований рака опубликовали отчет «Диета, питание, физическая активность и колоректальный рак в 2018 году», в котором они рассмотрели опубликованные исследования, касающиеся факторов образа жизни и КРР. Они заявляют, что потребление красного и обработанного мяса увеличивает риск развития колоректального рака, то же самое можно сказать и о приеме двух или более порций алкоголя в день. Кроме того, ожирение, а также более высокий рост

увеличивают риск КРР [7]. Так же, курение сигарет увеличивает риск развития колоректального рака, более того доказано, что риск КРР ассоциированные с курением для прямой кишки, чем для ободочной [5].

Цель исследования. Усовершенствовать мультидисциплинарный подход для своевременной диагностики метастатического колоректального рака.

Материал и методы исследования. Данное исследование выполнено на базе колопроктологического отделения Республиканского медицинского специализированного научно-практического центра онкологии и радиологии г. Ташкент.

В ретроспективную группу включены данные о 360 больных колоректальным раком II-IV стадии заболевания получавших хирургическое лечение в отделении колопроктологии Республиканского медицинского специализированного научно-практического центра онкологии и радиологии. В исследование не включались пациенты с первично-множественными синхронными/метахронными злокачественными новообразованиями, пациенты, получавшие хирургическое лечение по поводу злокачественного новообразования колоректальной зоны в других лечебных учреждениях Республики Узбекистан.

Диагноз был установлен на основании жалоб, анамнеза, физикального обследования, морфологического исследования опухолевого материала, данных инструментальных и лабораторных методов обследования. Адьювантное/неоадьювантное лечение пациенты получали в соответствии с действующими алгоритмами диагностики и лечения больных колоректальным раком утвержденных Министерством здравоохранения Республики Узбекистан. Материалом исследования являлись: периферическая кровь больных, парафиновые блоки опухолевой ткани, свежемороженая опухолевая и нормальная ткани толстой кишки, изолированные циркулирующие опухолевые клетки.

В проспективную группу включены данные о 105 больных метастатическим колоректальным раком II-IV.

При обработке первичных материалов исследования использовали программы IBM SPSS Statistics 23 (Stat Soft, США) и MedCalc 19.3.0 (MedCalc Software bv, США).

Оценку распределения величин и отличие от нормального распределения анализировали по критерию Шапиро-Уилка. При наличии нормального распределения показателей для оценки статистической значимости различий использовали критерий Стьюдента-Фишера, при отсутствии нормального распределения – критерий Манна-Уитни.

Результаты исследования. На основе данных амбулаторной карты болезни, истории болезни и опроса больных была проведена оценка частоты встречаемости клинических симптомов КРР в группе пациентов. При исследовании клинического статуса изучено наличие симптомов заболевания у пациентов с КРР. Клинические проявления заболевания отмечены у 264(73,3%) больных. Кишечные симптомы отмечали 208 больных (57,9%) (таблица 1).

Как видно из представленных данных в таблице 1, наиболее частыми симптомами у больных КРР были кишечные проявления: боли в животе различной локализации (30,3%), примесь крови в кале (28,3%) и запоры (18,6%). Такие симптомы как общая слабость и ли-

Таблица 1.

Клинические признаки больных с КРР.

Клинический симптом	Есть/Нет	%
Кишечные симптомы	208/152	57,8/42,2
Вздутие живота	27/333	7,5/92,5
Запоры	67/293	18,6/81,4
Частый стул	17/343	4,7/95,3
Неустойчивый стул	9/351	2,5/97,5
Примесь крови в кале	102/258	28,3/71,7
Тошнота	6/354	1,7/98,3
Отсутствие аппетита	4/356	1,1/98,9
Боли в животе различной локализации	109/251	30,3/69,7
Похудение	27/333	7,5/92,5
Слабость	46/314	12,8/87,2
Лихорадка	32/328	8,9/91,1
Всего	264/96	73,3/26,7

Таблица 2.

Частота клинических проявлений в зависимости от наличия отдаленных метастазов.

Отдаленные метастазы	Наличие клинических проявлений заболевания	
	Абс.число	%
Метастазы в печень	64	85,3
Метастазы в печень и другие органы	16	84,2
Метастазы в другие органы, диссеминация	35	100,0
Нет отдаленных метастазов	149	64,5

хорадка были отмечены в 12,8% и 8,9% случаев.

Проведена оценка общей выживаемости пациентов, вошедших в группу исследования, в зависимости от наличия или отсутствия изучаемых симптомов.

Показатель 5-летней общей выживаемости в группе больных без клинических симптомов (63,9±6,0%) несколько выше (p=0,053), чем в группе больных с клиническим проявлением заболевания (52,6±3,7%). Медиана общей выживаемости составила 81,0 мес (95%ДИ 53,6-108,4) в группе пациентов без клинических проявлений и 70,0 мес (95% ДИ 52,8-87,2%) в группе пациентов с клиническими проявлениями.

Корреляционный анализ вывил статистически значимую корреляционную связь между наличием клинических проявление заболевания и стадией заболевания (p<0,001) и наличием отдаленных метастазов (p<0,001). В таблице 2 представлено распределение частоты встречаемости клинических проявлений в зависимости от наличия отдаленных метастазов.

При наличии отдаленных метастазов клинические симптомы заболевания пациенты отмечали значимо чаще, чем при их отсутствии (p<0,001). Также, с увеличением стадии заболевания увеличивается частота выявления клинических симптомов.

Среди больных с отдаленными метастазами жалобы по поводу кишечных симптомов предъявляли 30 человек (85,7%), наиболее частыми проявлениями были запоры – у 13 (37,1%), примесь крови в кале – у 14 (40,0%) и боли в животе – у 23 (65,7%). Жалобы на слабость предъявляли 7 больных (20,0%), лихорадку – 3 (8,6%).

Частота изменений в общем анализе крови была отмечена у 235 больных (65,3%). Среди лабораторных показателей повышение СОЭ являлось наиболее частым и было отмечено у 120 (33,3%) больных, среди пациентов с изменениями в ОАК. Тромбоцитоз был отмечен у 65 больных (18,1%), анемия, различной степени выраженности – у 56 (15,6%) больных (рис. 1).

Изменения ОАК отмечены значимо (p<0,001) чаще в группе пациентов с отдаленными метастазами (76,7%), чем среди пациентов без них (40,3%). В тоже время, в группе пациентов без отдаленных метастазов изменения СОЭ, моноцитоз и эозинофилия значимо чаще отмечена, чем среди пациентов с отдаленными метастазами (таблица 3).

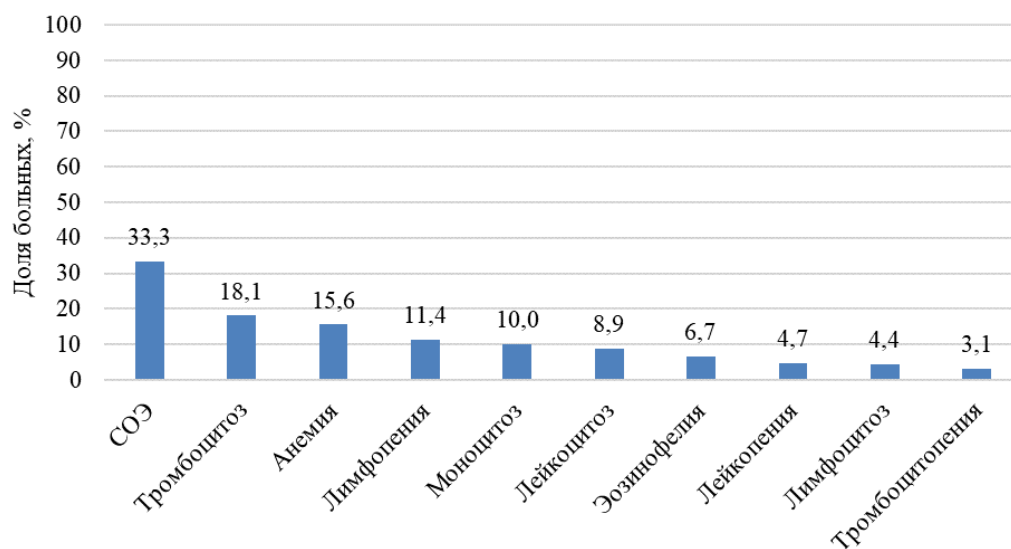


Рис. 1. Частота различных отклонений в общем анализе крови среди больных с изменениями в общем анализе крови, %.

Таблица 3.

Частота изменений в общем анализе крове в зависимости от наличия отдаленных метастазов.

Параметры ОАК	Отдаленные метастазы, %		уровень значимости, р
	есть	нет	
СОЭ	53,5	70,5	0,023
Тромбоцитоз	29,3	37,9	0,265
Анемия	28,3	29,5	0,981
Лимфопения	20,2	22,1	0,882
Моноцитоз	12,1	25,3	0,031
Лейкоцитоз	13,1	20,0	0,274
Эозинофелия	7,1	17,9	0,039
Лейкопения	7,1	10,5	0,551
Лимфоцитоз	5,1	11,6	0,165
Тромбоцитопения	4,1	7,4	0,490
ОАК	76,7	40,3	<0,001

Таблица 4.

Частота изменений в биохимическом анализе крове в зависимости от наличия отдаленных метастазов.

Параметры БАК	Наличие отклонений, абс.число, %	Отдаленные метастазы, абс.число, %		Уровень значимости, р
		есть	нет	
Повышение фибриногена	199 (55,3%)	84 (65,1%)	115 (49,8%)	0,008
Снижение альбумина	90 (25,0%)	48 (37,2%)	42 (18,2%)	<0,001
Повышение глобулинов	146 (40,6%)	72 (55,8%)	74 (32,0%)	<0,001
Снижение коэффициента а/г	84 (23,3%)	44 (24,1%)	40 (17,3%)	<0,001
Повышение трансаминазы	100 (27,8%)	51 (39,5%)	49 (21,2%)	<0,001
Повышение ЛДГ	138 (38,3%)	68 (52,7%)	70 (30,3%)	<0,001
Повышение ЩФ	161 (44,7%)	79 (61,2%)	82 (35,5%)	<0,001
Повышение билирубина	22 (6,1%)	19 (14,7%)	3 (1,3%)	<0,001
БАК	304 (84,4%)	118 (91,5%)	186 (80,5%)	0,010

Изменения в биохимическом анализе крове (БАК) выявлены у 304 (84,4%) больных. Отдельные биохимические показатели были оценены по частоте отклонений от нормы. Среди них фибриноген, глобулин, щелочная фосфатаза (ЩФ), билирубин, альбумин, коэффициент а/г, трансаминазы (АЛТ и АСТ), ЛДГ. В таблице 4 представлены результаты анализа показателей БАК у больных КРР по отдельным биохимическим показателям. Увеличение уровня фибриногена было выявлено у 199 больных (55,3%), глобулинов – у 146 (40,6%), трансаминаз – у 100 (27,8%), ЛДГ – у 138 (38,3%), ЩФ – 161 (44,7%), билирубина – 22 (6,1%). Снижение таких показателей БАК как концентрация альбумина и коэффициента а/г были выявлены у 90 (25,0%) и 84 (23,3%) больных соответственно. При наличии отдаленных метастазов изменения в БАК как в общем, так и при анализе отдельных биохимических показателей, встречались значимо чаще, чем в группе больных, без первичных отдаленных метастазов.

Кроме показателей ОАК и БАК у больных КРР была проведена оценка уровня РЭА и СА19-9. Так, оценка концентрации РЭА был проведена у 218 (60,6%) больных, СА19-9 – у 205 (56,9%) (табл. 5).

Увеличение концентрации СА19-9 было выявлено у 105 пациентов (51,2%), РАЭ – у 135 (61,9%). Среди пациентов с первичными отдаленными метастазами повышение концентрации СА19-9 и РАЭ отмечены значимо чаще, чем в группе пациентов без отдаленных метастазов (р<0,001).

Все больные, вошедшие в группу исследования, были обследованы согласно утвержденным Министерством здравоохранения Республики Узбекистан протоколам диагностики и лечения колоректального рака. Для определения метастатического поражения были использованы следующие методы диагностики: ультразвуковое исследование (УЗИ) проведенное по месту жительства, УЗИ в РНПЦ, МСКТА, МРТ, рентгенологическое исследование БП и ОГК, МСКТ ГКТ, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ выполнялась больным с 2020 г.).

Таблица 5.

Частота изменений концентрации опухолевых маркеров у больных колоректальным раком.

Параметры	Концентрация онкомаркеров					
	все пациенты		пациенты с отдаленными метастазами		пациенты без отдаленных метастазов	
	РЭА	СА19-9	РЭА	СА19-9	РЭА	СА19-9
Количество пациентов, n	218	205	124	115	94	90
Медиана концентрации (нг/мл)	9,73	36,42	41,85	117,32	2,41	15,13
25-й и 75-й процентиля (нг/мл)	2,85; 49,49	15,30; 131,7	19,00; 74,17	54,96; 182,98	1,33; 4,67	5,62; 22,33
Минимальная, максимальная концентрация (нг/мл)	0,00-134,21	0,00-276,91	0,75-134,21	9,13-276,91	0,00-9,34	0,00-48,32

Таблица 6.

Количество и размеры метастазов выявленные при проведении лучевой диагностики.

Параметры	Метод исследования		
	УЗИ	МРТ	МСКТА
Количество пациентов	160	147	158
Количество метастазов	350	292	513
Минимальное, максимальное количество метастазов	1-7	1-6	1-9
Минимальный, максимальный размер метастазов, см	0,5-13,2	0,75-12,93	0,12-14,61
Медиана размера метастазов, 25-й и 75-й процентиль, см	4,29; 2,69-6,57	4,28; 2,95-6,89	4,33; 2,16-7,89

Наиболее частым диагностическим исследованием (таблица 6), для определения метастазов, являлось УЗИ – 344 (95,6%) больных. УЗИ в РНПЦ было выполнено 333 больным (92,5%), УЗИ по месту жительства – 255 (70,8%), МРТ – 327 (90,8%), МСКТ ОГК – 326 (90,6%), МСКТА – 325 (90,3%), 321 рентгенологическое исследование – 321 (89,2%), ПЭТ-КТ – 33 (9,2%). Небольшое количество больных, которым выполнено ПЭТ_КТ обусловлено в первую очередь тем, что данное исследование не являлось обязательным компонентом диагностических мероприятий, утвержденных Министерством здравоохранения, во вторую – неширокая доступность для населения в период исследования. В таблице 6 представлено количество отдаленных метастазов и их размеры выявленных при использовании различных инструментальных методах (УЗИ, МРТ, МСКТА).

Так, исходя из полученных данных, наибольшее количество метастазов было описано в результатах МСКТА – 513 шт. у 158 пациентов, при использовании УЗИ были описаны 350 шт. метастазов у 160 пациентов, при МРТ – 292 метастаза у 147 пациентов.

Гистологически подтвержденные метастазы были у 129 больных. Для определения наиболее эффективного метода диагностики отдаленных метастазов была проведена оценка диагностической чувствительности (ДЧ), диагностической специфичности (ДС), диагностической эффективности (ДЭ), прогностической значимости положительного результата (ПЦПР) и прогностической значимости отрицательного результата (ПЦОР). В таблице 7 представлены результаты оценки.

Наиболее высокие результаты были получены при проведении МРТ исследования. Оценка ПЭТ-КТ не производилась из-за небольшого количества проведенных исследований. В тоже время, при проведении ПЭТ-КТ исследований отдаленные метастазы были

Таблица 7.

Оценка эффективности инструментальных методов диагностики отдаленных метастазов.

Параметры	Метод исследования		
	УЗИ	МРТ	МСКТА
ДЧ	72,2%	79,6%	74,0%
ДС	93,0%	93,3%	92,8%
ДЭ	83,4%	87,7%	83,7%
ПЦПР	89,8%	90,7%	90,7%
ПЦОР	79,7%	84,8%	79,1%

Таблица 8.

Результаты многофакторного логистического анализа для оценки определения первичных отдаленных метастазов КРР.

Показатель	Параметры мультивариантной модели			
	β	SE	Статистика Вальда	P-уровень
Изменения ОАК	2,174	1,151	3,567	0,059
Повышение РЭА	5,431	1,570	11,972	0,001
Повышение СА19-9	3,445	1,177	8,563	0,003
МРТ	5,587	1,700	10,808	0,001
Константа	-10,607	2,890	13,472	< 0,001

определены и подтверждены гистологически в 100% случаях.

Отдельно было проведена оценка эффективности инструментальных методов диагностики при определении печеночных метастазов. Первичное метастатическое поражение печени, гистологически подтвержденное, было у 75 пациентов, печени и других органов – у 19 пациентов. Частота определения отдаленных метастазов в печени как самостоятельных, так и в сочетании с метастазами в другие органы, как использовании УЗИ (89,1%), МСКТА (92,0%) и МРТ (89,3%) значимо не отличается ($p=0,801$).

Результаты исследования, описанные выше, положены в основу разработку алгоритма диагностики отдаленных метастазов КРР.

Проведенный многофакторный логистический анализ с процедурой пошагового исключения для оценки эффективности исследуемых показателей в определении отдаленных метастазов КРР. В результате в модель вошли 3 показателя: изменения в ОАК, повышение концентрации РАЭ, повышение концентрации СА19-9, определение метастазов при МРТ-исследовании. Результаты анализа представлены в таблице 8.

Анализ полученных данных позволил создать модель прогнозирования первичных отдаленных метастазов КРР, описываемую формулой:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(-10,607 + 2,174 \times X1 + 5,431 \times X2 + 3,445 \times X3 + 5,587 \times X4)}}$$

где e – основание натурального логарифма (2,71)

X1 – изменение в ОАК (0 – есть изменения, 1 – нет изменения)

X2 – повышение концентрации РАЭ (0 – нет, 1 – повышена)

X3 – повышение концентрации СА19-9 (0 – нет, 1 – повышена)

X4 – отдаленные метастазы при МРТ (0 – нет, 1 – есть).

Полученная модель характеризуется высоким уровнем статистической значимости ($\chi^2=205,253$; $p<0,001$).

На ROC- кривой площадь соответствуют прогностической точности полученной модели (C-индекс). C-индекс составил 0,993 (95% ДИ 0,981-1,00) или 99,3%.

Таким образом, минимально-обязательным комплексом диагностических мероприятий для определения первичных отдаленных метастазов КРР является анализ результатов ОАК, повышенный уровень РЭА и СА19-9, наличие метастазов по результатам МРТ.

Выводы:

1. Сочетание клинических проявлений заболевания коррелирует со стадией заболевания ($p<0,001$) и наличием отдаленных метастазов ($p<0,001$). Показатель 5-летней общей выживаемости в группе больных без клинических симптомов (63,9±6,0%) несколько выше ($p=0,053$), чем в группе больных с клиническим проявлением заболевания (52,6±3,7%). Медиана общей выживаемости составила 81,0 мес (95%ДИ 53,6-108,4) в группе пациентов без клинических проявлений и 70,0 мес (95% ДИ 52,8-87,2%) в группе пациентов с клиническими проявлениями.
2. Изменения ОАК и БАК отмечены значимо ($p<0,001$) чаще в группе пациентов с отдаленными метастазами (76,7%), чем среди пациентов без них (40,3%). В тоже время, в группе пациентов без отдаленных метастазов изменения СОЭ, такие как моноцитоз и эозинофилия отмечены значимо чаще, чем среди пациентов с отдаленными метастазами. Среди пациентов с первичными отдаленными метастазами повышение концентрации СА19-9 и

РЭА отмечены значимо чаще, чем в группе пациентов без отдаленных метастазов ($p < 0,001$).

3. Для выявления первичных отдаленных метастазов КРР МРТ-исследование обладает наиболее высокими показателями ДЧ (79,6%), ДС (93,3%), ДЭ (87,7%), ПЦПР (90,7%) и ПЦОР (84,8%) по сравнению с УЗИ диагностикой и МСКТ.
4. Разработан алгоритм диагностики первичных отдаленных метастазов КРР, который включает в себя обязательную оценку ОАК, уровня СА19-9 и РЭА, МРТ-исследование. Полученная прогностическая модель характеризуется высоким уровнем статистической значимости ($p < 0,001$).

Использованная литература:

1. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut* 2017;66(4):683. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310912
2. Brenner DR, Heer E, Sutherland RL, et al. National Trends in Colorectal Cancer Incidence Among Older and Younger Adults in Canada. *JAMA Network Open* 2019;2(7):e198090-e90.
3. Cancer i sifror 2018: Sosialstyrelsen and Cancerfonden, 2018; Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA: a cancer journal for clinicians* 2020;70(3):145-64.
4. GLOBOCAN 2020 [Available from: <https://gco.iarc.fr/> accessed 2021-06-07 2021
5. Liang PS, Chen T-Y, Giovannucci E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: Systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cancer* 2009;124(10):2406-15.
6. Meester RGS, Mannalithara A, Lansdorp-Vogelaar I, et al. Trends in Incidence and Stage at Diagnosis of Colorectal Cancer in Adults Aged 40 Through 49 Years, 1975- 2015. *Jama* 2019;321(19):1933-34.
7. Research WCRFAIoC. Diet, Nutrition, Pshycial Activity and Cancer: a Global Perspctive. Continuous Update, 2018