



Л. Ю. Лозинська

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

НЕОПЛАЗІЇ, АСОЦІЙОВАНІ З ХВОРОБОЮ КРОНА: ЧАСТОТА, СПЕКТР, СТАТЕВО-ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ВИНИКНЕННЯ, СПОСОБИ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ

Мета роботи — дослідити частоту і спектр неоплазій, асоційованих із хворобою Крона, сформувати групу високого ризику виникнення новоутворень та запропонувати способи оперативних втручань.

Матеріали і методи. Протягом 2000—2015 рр. проведено ретро- і проспективний аналіз медичної документації проктологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні та виявлено 288 пацієнтів з хворобою Крона, з них 168 (58,3%) чоловіків і 120 (41,7%) жінок. Вік установлення діагнозу — від 17 до 73 років у чоловіків та від 16 до 76 років — у жінок.

Результати та обговорення. У 4,9% пацієнтів зареєстровано злоякісні новоутворення. Найчастіше (у 4,2% випадків) діагностували колоректальний рак. Серед хворих на колоректальний рак переважали чоловіки (10:2). Більшість пухлин кишечника, які виникли у пацієнтів із хворобою Крона, мали лівобічну локалізацію. Середня тривалість захворювання, на тлі якого розвинувся колоректальний рак, становила (16,7 ± 4,2) року. У 67,0% пацієнтів із колоректальними неоплазіями, асоційованими з хворобою Крона, проведено операцію — лівобічну геміколектомію. Із злоякісних новоутворень іншої локалізації при цій хворобі зареєстровано рак шлунка (у 0,7% випадків) і рак молочної залози та простати (по 0,3%).

Висновки. У групі пацієнтів із хворобою Крона частота виникнення злоякісних новоутворень становила 0,90 випадку на рік. Найчастішим з них був колоректальний рак — 0,75 випадку на рік. Групою високого ризику виникнення колоректального раку при хворобі Крона були пацієнти, середній вік яких становив (63,4 ± 2,8) року, переважно чоловічої статі, з лівобічною локалізацією пухлин і середньою тривалістю захворювання (16,7 ± 4,2) року. Характер оперативних втручань залежав від локалізації пухлин та стадії процесу. Найчастішою операцією була лівобічна геміколектомія з трансверзоректальним анастомозом.

■ **Ключові слова:** колоректальний рак, злоякісні новоутворення, хвороба Крона, оперативні втручання.

Епідеміологічні дослідження, проведені в країнах Північної Європи та Північної Америки, свідчать про те, що поширення хвороби Крона становить від 50 до 200 випадків на 100 тис. населення [9, 14]. Ступінь ризику розвитку колоректального раку (КРР) при хворобі Крона є предметом обговорення протягом останніх років [1, 16, 21]. У хворих на запальні захворювання кишечника ризик виникнення КРР у 6 разів вищий порівняно із загальною популяцією, а 10—15% випадків смертності від цих захворювань спричинені КРР [12, 21].

Хронічні запальні захворювання слизових оболонок товстої кишки вважаються дисрегуляторними. При хронічному запаленні кишечника відбуваються сповільнення процесів регенерації, зміна диференціювання клітин, що часто призво-

дить до розвитку дисплазії та раку [21]. R. Fornaro та співавт. (2009) відзначили при хворобі Крона високий ризик розвитку неоплазій кишечника та новоутворень іншої локалізації [11]. За даними канцер-реєстру Швеції, за 40-річний період спостереження (1964—2004) частота випадків злоякісних новоутворень серед 21 788 пацієнтів із хворобою Крона становила 6,53% [13].

За даними M. C. Mattar та співавт. (2011), дисплазія і КРР при хворобі Крона трапляються рідше, ніж при неспецифічному виразковому коліті (НВК) [16]. Відносний кумулятивний ризик (RR) виникнення КРР при НВК, за результатами спостережень різних авторів, становить 3,1—5,7 [2]. Однак популяційні дослідження S. N. Bernstein та співавт. (2001) [7] свідчать про практично

однакове підвищення ризику виникнення раку ободової кишки при НВК і хворобі Крона ($RR = 2,75$ — для НВК і $RR = 2,64$ — для хвороби Крона) та про підвищення відносного кумулятивного ризику раку прямої кишки лише для НВК [16].

Серед пацієнтів із хворобою Крона встановлено у 18—40 разів вищу захворюваність на рак тонкої кишки порівняно із загальною популяцією при відносно незначному зростанні захворюваності на КРР [6, 17]. R. Fornago та співавт. (2009) [11] встановили, що останніми роками у деяких європейських країнах спостерігається зростання кількості випадків виникнення раку товстої кишки на тлі хвороби Крона. Програма скринінгу і спостереження для пацієнтів із хворобою Крона ще недостатньо опрацьована, але вважають, що вона має бути аналогічною до такої для хворих на НВК [20].

За допомогою метааналізу при хворобі Крона встановлено підвищений відносний ризик виникнення новоутворень не лише тонкої і товстої кишки, а й раку позакишкової локалізації та лімфоми порівняно з показниками у загальній популяції — 28,4, 2,4, 1,27 і 1,42 відповідно [8].

Загальноприйнятими основними критеріями ризику розвитку злоякісних новоутворень при хворобі Крона є сімейний анамнез КРР, тривалість захворювання, поширення процесу, молодий вік, морфологічний ступінь тяжкості запалення, тютюнопаління та імуносупресивна терапія [12, 15]. Дані літератури щодо частоти виникнення злоякісних новоутворень при запальних захворюваннях кишечника суперечливі [2, 19].

Мета роботи — дослідити частоту і спектр неоплазій, асоційованих із хворобою Крона, сформувавши групу високого ризику виникнення новоутворень та запропонувати способи оперативних втручань.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Протягом 2000—2015 рр. проведено ретро- та проспективний аналіз медичної документації 288 пацієнтів (168 (58,3%) чоловіків і 120 (41,7%) жінок) із хворобою Крона, які лікувалися у проктологічному відділенні Львівської обласної клінічної лікарні. Вік маніфестації захворювання становив від 17 до 73 років у чоловіків та від 16 до 76 років — у жінок. Пацієнти були мешканцями переважно Львівської, а також Тернопільської, Закарпатської та Івано-Франківської областей України. Діагноз встановлено на підставі результатів загальноклінічного, лабораторного, ендоскопічного (сигмоїдоскопія, колоноскопія), гістологічного та радіологічного (іригоскопія, комп'ютерна томографія, віртуальна колоноскопія) методів дослідження.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За 16-річний період у групі пацієнтів із хворобою Крона зареєстровано 14 (4,9%) хворих зі злоякісними новоутвореннями (0,90 випадку/рік), з

них у 12 (4,2%) хворих діагностовано КРР (0,75 випадку/рік). Співвідношення хворих, у яких розвинувся КРР, за статтю становило 10 чоловіків : 2 жінок (таблиця).

Із злоякісних новоутворень позакишкової локалізації у двох хворих виявили неоплазії шлунка, що становило 0,7% від усіх пацієнтів із хворобою Крона і 14,3% — від загальної кількості виявлених хворих зі злоякісними новоутвореннями, та по одному випадку — раку молочної залози і простати (відповідно по 0,3 та по 7,1%).

У 7 (58,3%) хворих на КРР дослідної групи пухлини класифіковано як Т4. У 4 (33,3%) пацієнтів пухлини мали низький ступінь диференціації (G3) (див. таблицю). У більшості пацієнтів із КРР домінували пухлини лівосторонньої локалізації: у 6 (50%) осіб — сигмоподібної кишки, у 2 (16,7%) — ректосигмоїдного відділу та у 2 (16,7%) — прямої кишки. В одного хворого виявлено синхронний рак: одночасно були вражені селезінковий кут ободової кишки та сигмоподібна кишка.

Вік маніфестації КРР, асоційованого з хворобою Крона, становив від 40 до 76 років, середній вік — $(63,4 \pm 2,8)$ року, що, за даними літератури, практично не відрізняється від середнього віку маніфестації спорадичного КРР — $(57,0 \pm 3,2)$ року в пацієнтів обох статей [3]. Найдовша з моменту встановлення діагнозу тривалість хвороби Крона, яка ускладнилася КРР, становила 48 років (пацієнт № 12, див. таблицю), а найменша — один рік (пацієнти № 9 та 11, див. таблицю). Середня тривалість хвороби Крона, на тлі якої розвинувся КРР, становила $(16,7 \pm 4,2)$ року.

Найчастішими злоякісними новоутвореннями при хворобі Крона виявилися аденокарциноми кишечника, які діагностували в 11 (91,7%) випадках. У 2 (0,69%) пацієнтів виявлено гіперпластичні поліпи, у 5 (1,74%) — аденоми. За архітектонікою діагностували аденоми тубулярно-ворсинчастої та ворсинчастої будови I—II ступеня дисплазії. Переважали поліпи лівобічної локалізації (пряма і сигмоподібна кишка).

Із доброякісних новоутворень позакишкової локалізації діагностували один випадок поліпа шлунка і в двох жінок — багатовузлову міому матки.

Відомостей про результати лікування КРР, асоційованого з НВК і хворобою Крона, в українській науковій літературі недостатньо [4]. Виявлення малігнізації у хворих на хворобу Крона є абсолютним показанням до операції, а її обсяг залежить від низки чинників: загального стану хворого, поширення процесу, наявності ускладнень тощо.

Симптоми КРР на тлі запальних захворювань кишечника суттєво відрізняються від звичайного перебігу хвороби. Це пов'язано з тим, що нерідко НВК або хвороба Крона маскують ознаки КРР або, що трапляється рідше, рак маскує симптоми запальних захворювань кишечника [5]. У групі

Т а б л и ц я

Характеристика пацієнтів із хворобою Крона, асоційованою з раком, та спектр виконаних оперативних втручань

Пацієнт	Стать	Вік установлення діагнозу, роки		Локалізація пухлин	Класифікація пухлин (TNM)	Проведені операції
		Хвороба Крона	Неоплазія			
1	Ч	32	57	Печінковий згин ободової кишки	T ₄ N ₀ M ₁ G ₃ недиференційований персеподібно-клітинний рак	Лапаротомія. Накладення симптоматичної ілеостоми
2	Ч	58	60	Селезінковий кут ободової кишки	T ₄ N ₀ M ₀ G ₃ R ₀	Лівобічна геміколектомія з трансверзоректальним анастомозом
				Сигмоподібна кишка	T ₂ N ₀ M ₀ G ₁ R ₀	
3	Ч	64	67	Сигмоподібна кишка	T ₄ N _x M ₀ G ₂ R ₀	Тотальна колектомія з ілеоректальним анастомозом
4	Ч	37	67	Сигмоподібна кишка	T ₃ N ₀ M ₀ G ₁ R ₀	Лівобічна геміколектомія з трансверзоректальним анастомозом
			80	Простата	T ₃ N ₀ M ₀	Двобічна орхектомія
5	Ч	65	70	Пряма кишка	T ₁ N ₀ M ₀ G ₁ R ₀	Лівобічна геміколектомія, низька передня резекція прямої кишки з трансверзоректальним анастомозом
6	Ч	59	70	Сигмоподібна кишка	T ₃ N ₀ G ₂ M ₀	Лівобічна геміколектомія з трансверзоректальним анастомозом
7	Ч	55	70	Сигмоподібна кишка	T ₄ N ₀ M ₀ G ₃ R ₀	Лівобічна геміколектомія з трансверзоректальним анастомозом
8	Ч	45	60	Пряма кишка	T ₄ N ₀ M ₀ G ₂ R ₀	Лівобічна геміколектомія, низька передня резекція прямої кишки з трансверзоректальним анастомозом, спленектомія, висічення кісти печінки
9	Ж	61	62	Ректосигмоїдний відділ	T ₄ N ₀ M ₀ G ₂ R ₀	Тотальна колектомія з резекцією прямої кишки, ілеостома
10	Ж	52	76	Низхідний відділ товстої кишки	T ₃ N ₀ M ₀ G ₂ R ₀	Лівобічна геміколектомія з трансверзоректальним анастомозом
			?	Молочна залоза	?	Мастектомія правої молочної залози
11	Ч	39	40	Ректосигмоїдний відділ	T ₄ N ₁ M ₀ G ₃	Резекція ректосигмоїдного відділу за Гартманом. Перитоніт. Дренування черевної порожнини
12	Ч	20	68	Сигмоподібна кишка	T ₃ N ₀ M ₀ G ₂	Лівобічна геміколектомія з трансверзоректальним анастомозом
13	Ч	35	47	Шлунок	T ₂ N ₀ M ₀ G ₁ R ₀	Резекція шлунка за Більрот II
14	Ч	42	60	Шлунок	T ₂ N ₀ M ₀ G ₁ R ₀	Резекція шлунка за Більрот II

хворих на КРР найчастішою операцією була лівобічна геміколектомія з трансверзоректальним анастомозом, яку виконали у 8 (67,0 %) випадках. Одному хворому з пухлиною сигмоподібної кишки, яку класифікували як T4, проведено тотальну колпроктектомію з ілеоректальним анастомозом, іншому з пухлиною T4 ректосигмоїдного

згину — тотальну колектомію з резекцією прямої кишки і виведенням ілеостоми.

Вибір тактики хірургічного лікування у пацієнтів із КРР, асоційованим із хворобою Крона, потребує диференційованого підходу і пошуку додаткових критеріїв більш раннього виявлення неоплазій.

ВИСНОВКИ

У групі пацієнтів із хворобою Крона частота виникнення злоякісних новоутворень становила 0,90 випадку на рік, найчастішим з них був коло-ректальний рак — 0,75 випадку на рік.

Групою високого ризику виникнення колоректального раку при хворобі Крона були пацієнти,

Конфлікту інтересів немає.

середній вік яких становив ($63,4 \pm 2,8$) року, переважно чоловічої статі, з лівобічною локалізацією пухлин і середньою тривалістю захворювання ($16,7 \pm 4,2$) року.

Характер оперативних втручань залежав від локалізації пухлин і стадії процесу. Найчастішою операцією була лівобічна геміколектомія з трансверзоректальним анастомозом.

Література

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. — М.: ГеотарМед., 2001. — 527 с.
2. Наврузов С. Н., Наврузов Б. С. Неспецифический язвенный колит. — Ташкент: Шарк, 2008. — 464 с.
3. Олійніченко Г. П., Мясоедов Д. В., Налескіна Л. А. та ін. Особливості клінічного перебігу раку товстої кишки з урахуванням спадкових факторів // Онкологія. — 2001. — Т. 3 (4). — С. 260—263.
4. Полунин Г. Е., Польшамедов Ф. И., Коктышев И. В. Оценка результатов лечения рака толстой кишки, ассоциированного с язвенным колитом и болезнью Крона // Новообразования. — 2009. — Т. 3 (4). — С. 183—185.
5. Полунин Г. Е., Польшамедов Ф. И., Седаков И. Е. Хирургическое лечение неспецифического язвенного колита и болезни Крона // Новини медицини та фармації. Гастроентерологія. — 2012. — 407. — С. 45—47.
6. Bernstein C. N. Patients at risk for colorectal cancer in inflammatory bowel disease // Falk workshop. Strategies of cancer prevention in gastroenterology. — Mainz, 2008. — P. 109.
7. Bernstein C. N., Blanchard J. F., Kliever E., Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study // Cancer. — 2001. — Vol. 91 (4) — P. 854—862.
8. Cho J. H., Brant S. R. Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease // Gastroenterol. — 2011. — Vol. 140 (6). — P. 1704—1712.
9. Cosnes J., Gower-Rousseau C., Seksik P., Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases // Gastroenterol. — 2011. — Vol. 140 (6). — P. 1785—1794.
10. Eaden J. A., Abrams K. R., Mayberry J. F. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis // Gut. — 2001. — Vol. 48. — P. 526—535.
11. Fornaro R., Frascio M., Denegri A. et al. Chron's disease and cancer // Ann. Ital. Chir. — 2009. — Vol. 80. — P. 119—125.
12. Gryfe R. Clinical implications of our advancing knowledge of colorectal cancer genetics: inherited syndromes, prognosis, prevention, screening and therapeutics // Surg. Clin. North Am. — 2006. — Vol. 86 (4). — P. 787—817.
13. Hemminki K., Li X., Sundquist J., Sundquist K. Cancer risks in Crohn disease patients // Ann. Oncol. — 2009. — Vol. 20 (3). — P. 574—580.
14. Kappelman M. D., Rifas-Shiman S. L., Kleinman K. et al. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2007. — Vol. 5 (12) — P. 1424—1429.
15. Lakatos P., Lakatos L. Risk for colorectal cancer in ulcerative colitis: changes, causes and management strategies // World J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 14 (25). — P. 3937—3947.
16. Mattar M. C., Lough D., Pishvaian M. J., Charabaty A. Current Management of Inflammatory Bowel Disease and Colorectal Cancer // Gastrointest. Cancer Res. — 2011. — Vol. 4 (2). — P. 53—61.
17. Targan S. R., Shanahan F. Inflammatory bowel disease from bench to bedside. — 2002. — P. 19—94.
18. Van Der Kraak L., Gros P., Beauchemin N. Colitis-associated colon cancer: Is it in your genes? // World J. Gastroenterol. — 2015. — Vol. 21 (41). — P. 1688—1699.
19. Velayos F. S., Loftus E. V., Jess T. et al. Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: a case-control study // Gastroenterol. — 2006. — Vol. 130. — P. 1941—1949.
20. Warren E. Genetic risk for colitis-associated colorectal cancer // Gut. — 2009. — Vol. 58. — P. 1177—1179.
21. Xi J., Itzkowitz S. Cancer in inflammatory bowel disease // World J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 14 (3). — P. 378—389.

Л. Ю. Лозинская

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

НЕОПЛАЗИИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С БОЛЕЗНЬЮ КРОНА: ЧАСТОТА, СПЕКТР, ПОЛОВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ, СПОСОБЫ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Цель работы — изучить частоту и спектр неоплазий, ассоциированных с болезнью Крона, сформировать группу высокого риска возникновения новообразований и предложить способы оперативных вмешательств.

Материалы и методы. На протяжении 2000—2015 гг. проведен ретро- и проспективный анализ медицинской документации проктологического отделения Львовской областной клинической больницы и выявлены 288 пациентов с болезнью Крона, из них 168 (58,3 %) мужчин и 120 (41,7 %) женщин. Возраст установления диагноза — от 17 до 73 лет у мужчин и от 16 до 76 лет — у женщин.

Результаты и обсуждение. У 4,9 % пациентов зарегистрированы злокачественные новообразования. Чаще всего (у 4,2 %) диагностировали колоректальный рак. Среди пациентов с колоректальными неоплазиями преобладали мужчины (10:2). Большинство опухолей кишечника, возникших у пациентов с болезнью Крона, имели левостороннюю локализацию. Средняя длительность болезни, на фоне которой развился колоректальный рак, составляла ($16,7 \pm 4,2$) года. У 67 % пациентов с колоректальным раком, ассоциированным с болезнью Крона, проведено операцию — левостороннюю гемиколэктомию. Из

злокачественных новообразований другой локализации при этой болезни зарегистрирован рак желудка (в 0,7% случаев), рак молочной железы и простаты (по 0,3%).

Выводы. В группе пациентов с болезнью Крона частота возникновения злокачественных новообразований составила 0,90 случая в год. Наиболее частым из них был колоректальный рак — 0,75 случая в год. Группой высокого риска возникновения колоректального рака при болезни Крона были пациенты, средний возраст которых составлял $(63,4 \pm 2,8)$ года, особенно лица мужского пола, с левосторонней локализацией процесса и средней продолжительностью заболевания $(16,7 \pm 4,2)$ года. Характер оперативных вмешательств зависел от локализации опухоли и стадии процесса. Наиболее частой операцией была левосторонняя гемиколэктомия с трансверзоректальным анастомозом.

Ключевые слова: колоректальный рак, злокачественные новообразования, болезнь Крона, оперативные вмешательства.

L. Yu. Lozynska

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

CROHN'S DISEASE-ASSOCIATED NEOPLASMS: FREQUENCY, SPECTRUM, GENDER AND AGE FEATURES OF OCCURRENCE, THE SURGICAL INTERVENTIONS TYPES

The aim — as to study the frequency and spectrum of Crohn's disease associated neoplasms, to form a high risk group of tumors occurrence and to propose the surgical tactics.

Materials and methods. A retrospective and prospective cohort study using medical records from 2000 to 2015 years were performed and 288 patients with Crohn's disease have been revealed at the Proctologic department. 168 (58.3%) patients were males and 120 (41.7%) were females. Age at the time of diagnosis varied from 17 to 73 years for men and from 16 to 76 years as for women.

Results and discussion. In the group of patients with Crohn's disease 4.9% cases of malignancies were observed. The most frequent neoplasm in this patients was colorectal cancer identified in 4.2% individuals. Among patients with colorectal cancer males significantly predominated over females in proportion 10:2. Most colorectal tumors in patients with Crohn's disease had left-side localization. The average duration of Crohn's disease, associated with colorectal cancer, was 16.7 ± 4.2 years. Sixty seven percent of patients with colorectal cancer, associated with Crohn's disease, had undergone operation — left-side hemicolectomy. Among malignant tumors of other localization in Crohn's disease patients the stomach cancer were recorded in 0.7% of cases and breast and prostate cancer in 0.3% of cases.

Conclusions. The malignant tumors occurred in 0.90 cases a year in the group of patients with Crohn's disease, the most frequent among them were colorectal cancer registered in 0.75 cases per year. The patients with Crohn's disease, especially males, of the average age of 63.4 ± 2.8 years, with the left-sided tumors localization and disease duration of 16.7 ± 4.2 years, were the high risk group of colorectal cancer occurrence. The final decision in determining the extent of the surgical interventions depends on the tumor localization and the process stage. Left-sided hemicolectomy with transversrectal anastomosis was the most frequent operation.

Key words: colorectal cancer, malignant neoplasms, Crohn's disease, surgery.