

## ПОЈАВА РЕЦИДИВА КАРЦИНОМА РЕКТУМА У ОДНОСУ НА ПОЛ ИСПИТАНИКА

Марко Дожић<sup>1</sup>, Сузана Стојановић Рундић<sup>2</sup>, Весна Плешинац Карапанџић<sup>3</sup>, Никола Милошевић<sup>4</sup>, Светлана Јовановић<sup>5</sup>, Биљана Анђелски Радичевић<sup>5</sup>, Иван Дожић<sup>6</sup>

## RECURRENT RECTAL CANCER RELATED TO PATIENTS SEX

Marko Dožić, Suzana Stojanović Rundić, Vesna Plešinac Karapandžić, Nikola Milošević, Svetlana Jovanović, Biljana Andelski Radičević, Ivan Dožić

### Сажетак

Карциноми дебелог црева су најчешћи тумори дигестивног тракта са веома честом локализацијом у ректуму. Наша земља се већ дужи низ година налази у групи европских земаља са средње високим стопама оболевања и високим стопама смртности од овог карцинома.

Циљ: Утврдити да ли хистопатолошки тип и градус карцинома и време до појаве рецидива зависе од пола пацијента, с обзиром на то да је карцином ректума чешће присутан код мушкараца него код жена.

Материјал и методе: У ретроспективну студију која обухвата период од 2004. до 2013. године укључено је 49 пацијената Института за онкологију и радиологију у Београду са рецидивима карцинома ректума (29 мушкараца и 20 жена). Сви болесници са примарним карциномом ректума били су оперисани, а постоперативно је спроведена адјувантна хемиотерапија код 25 пацијената.

Резултати: Просечна старост наших испитаника била је 68 година (најмлађи пацијент имао је 32 године, а најстарији 84). Највећа учесталост рецидива карцинома ректума је у старосној групи 70–79 година код оба пола. Код 96% пацијената хистопатолошки тип тумора је аденокарцином. Најчешћи хистопатолошки градус

### Summary

Colorectal cancer is the most frequent gastrointestinal tumor, very often situated in the rectum. Serbia is for long period of time in group of European countries with average incidence and high mortality of rectal cancer.

Aim: To investigate if histopathological type and grade of cancer and time before local recurrence depend on patients' sex, considering that rectal cancer is more often present in male than in female.

Material and methods: A retrospective study (2004–2013.) included 49 patients from Institute for oncology and radiology in Belgrade, with locally recurrent rectal cancer (29 male and 20 female). All the patients with primary rectal cancer had surgical treatment; postoperative adjuvant chemotherapy was applied in 25 patients.

Results: Mean age of our patients is 68 years (min 32, max 84 years). Recurrent rectal cancer is most frequent in group 70–79 years, both in men and women. Adenocarcinoma is histopathological type of rectal cancer in 96% of patients. The most frequent HP grade is moderately differentiated tumor, grade II ( $p < 0,0001$ ). Local recurrences appear within two years after surgery ( $p = 0,0109$ ).

Conclusion: We didn't establish correlation between histopathological type and grade of

<sup>1</sup> Марко Дожић, Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд.

<sup>2</sup> Сузана Стојановић Рундић, Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд.

<sup>3</sup> Весна Плешинац Карапанџић, Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд.

<sup>4</sup> Никола Милошевић, Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд.

<sup>5</sup> Светлана Јовановић, Јавно здравље, Стоматолошки факултет, Универзитет у Београду.

<sup>6</sup> Биљана Анђелски Радичевић, Општа и орална биохемија, Стоматолошки факултет, Универзитет у Београду.

<sup>7</sup> Иван Дожић, Општа и орална биохемија, Стоматолошки факултет, Универзитет у Београду.

тумора у испитаној групи је средње диферентовани тумор, градус II ( $p < 0,0001$ ). Рецидиви су се углавном јављали у прве две године након операције ( $p = 0,0109$ ).

**Закључак:** Није утврђена статистички значајна разлика између хистопатолошког типа и градуса карцинома ректума и времена од операције до појаве рецидива у односу на пол пацијената. С обзиром на распрострањеност болести код оба пола закључујемо да је ради правовременог лечења најважнији скрининг пацијената и адекватна дијагностика.

**Кључне речи:** карцином ректума, рецидив, пол, хистопатолошки градус.

*rectal cancer and period of local recurrence related to patients' sex. Given the prevalence of both sexes, screening of patients, adequate diagnosis and timely treatment are most important.*

**Key words:** recurrent rectal cancer, sex, histopathological grade.

## УВОД

Карциноми дебелог црева су најчешћи тумори дигестивног тракта са веома честом локализацијом у ректуму. Чине 9,7% од свих инциденци канцера у свету са око 814.000 случајева код мушкараца и 664.000 случајева код жена у 2015. години. То је трећи најчешћи карцином код мушкараца, а други код жена, са великом разликом између земаља, али са више од 45% случајева у мање развијеним регионима.<sup>(1)</sup> Наша земља се већ дужи низ година налази у групи земаља Европе са средње високим стопама оболевања и високим стопама смртности од карцинома дебелог црева, и стандардизованим стопама инциденције (27,0 на 100.000) и морталитета (16,6 на 100.000).<sup>(2)</sup>

Од укупне инциденце колоректалних карцинома, учесталост карцинома ректума у Европској унији је око 35%, тј. 15–25/100.000 по години. Ови карциноми су најчешће по хистолошком типу аденокарциноми (95%–98%) који се углавном развијају из аденома. Просечна старост оболелих од карцинома ректума је око 70 година или мало више у већини европских земаља.<sup>(3)</sup> У нашој земљи се од 2013. године спроводи организовани скрининг колоректалног кар-

цинома, који укључује мушкарце и жене од 50 до 74 године.<sup>(2)</sup>

Најчешћи симптом овог тумора је крварење, мада многи оболели немају никакве симптоме већ се болест открива током скрининг прегледа. Одређивање третмана за појединачне пацијенте са карциномом ректума је сложен процес. Поред одлуке за операцију тумора, треба водити рачуна и о функционалном третману, укључујући одржавање или обнављање функције црева/ануса, као и очување урогениталне функције.<sup>(4)</sup> Поред хируршке интервенције, одређени број пацијената има појаву рецидива након операције карцинома ректума. Време од операције до појаве рецидива карцинома ректума (РКР) је углавном две године, али се може појавити и након 8–10 година.<sup>(5)</sup> Око 65–70% пацијената са РКР има симптоме (бол, крварење, промене у пражњењу), а код мањег броја пацијената се дијагностикује при рутинској контроли. У литератури постоји више начина класификације РКР: на основу радиолошке процене, модификације тумора, метастаза у удаљене органе (јетра, плућа), локалне инвазије карлице, степена фиксације околних органа или структура, али још увек не постоји консензус о класификацији која ће се користити у студијама.<sup>(6)</sup>

## ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА

С обзиром на то да је карцином ректума чешће присутан код мушкараца него код жена, циљ нам је да утврдимо да ли хистопатолошки тип и градус карцинома, као и време до појаве рецидива зависе од пола пацијента.

## МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Истраживање је спроведено као ретроспективна студија у периоду од 2004. до 2013. године. У студију је укључено 49 пацијената са рецидивима карцинома ректума (29 мушкараца и 20 жена). Подаци који су коришћени у овом истраживању су преузети из историја болести Института за онкологију и радиологију у Београду, а односе се на пол, старост, хистопатолошки тип, градус карцинома ректума и време појаве рецидива после операције карцинома ректума.

Поред анамнезе и клиничког прегледа, код свих пацијената је урађена ендоскопија, а за одређивање стадијума карцинома ректума урађена је компјутеризована томографија код 46 (93,9%) пацијената. Након хистопатолошке дијагнозе није спроведена преоперативна радиотерапија и хемотерапија (47 пацијента), са изузетком код

два пацијента. Сви болесници са примарним карциномом ректума су били оперисани и то половина пацијената абдомино-перинеумалном ресекцијом ректума (sec. Milles), а код осталих је примењена ресекција ректума по Dixon-у и Hartmann-у. Постоперативно код 25 пацијената је у наставку лечења спроведена адјувантна хемиотерапија, а 24 пацијента су била на режиму редовних контрола.

За анализу резултата коришћен је Студентов  $t$ -тест и  $\chi^2$ -тест. Статистичка значајност је одређена на нивоу  $p < 0,05$ . Материјал за студију обрађен је компјутерски у програмима SPSS v.13.0 (SPSS Inc.) и Microsoft Office 2003.

## РЕЗУЛТАТИ

У наше истраживање је укључено 49 пацијената са рецидивом карцинома ректума. Од укупног броја 29 су мушки, а 20 женски испитаници. Испитаници су били старости од 32 до 84 године, у просеку  $68,5 \pm 12,5$  година. Пре четрдесете године учесталост карцинома ректума је у просеку око 4%, а код оба пола пораст учесталости запажа се после шездесете године, са максимумом у старосној групи 70–79 година (Табела 1).

Табела 1. Корелација рецидива карцинома ректума према полу и старосним групама.

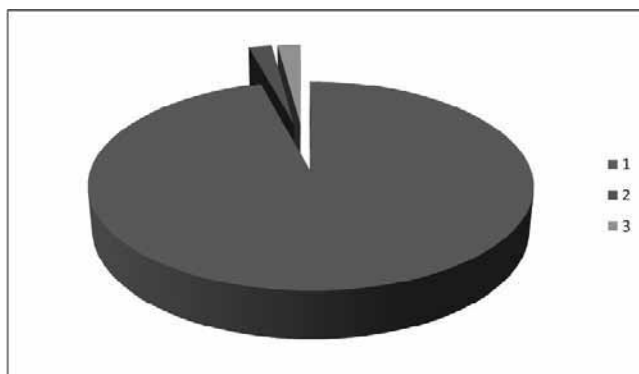
Старост (године)	Мушкарци		Жене		Укупно		Статистичка значајност
	Број пацијената	Заступљеност у %	Број пацијената	Заступљеност у %	Број пацијената	Заступљеност у %	
30–39	1	3,4	1	5,0	2	4,1	p<0,0001
40–49	1	3,4	1	5,0	2	4,1	
50–59	2	6,9	2	10,0	4	8,2	
60–69	9	31,1	5	25,0	14	28,6	
70–79	12	41,4	8	40,0	20	40,8	
Преко 80	4	13,8	3	15,0	7	14,2	

### Хистопатолошки тип карцинома ректума

Од укупног броја испитаника код 47 (96%) најчешћи хистопатолошки тип карцинома ректума је аденокарцином. Код мањег броја пацијената дијагностикован је

планоцелуларни карцином (2%) и неуроендокрини тумор (2%) (Графикон 1). Није утврђена статистички значајна разлика хистолошког типа карцинома ректума у односу на пол ( $p=0,4296$ ).

Графикон 1. Хистопатолошки тип карцинома ректума.



1 – аденокарцином, 2 – планоцелуларни карцином, 3 – неуроендокрини тумор

### Хистопатолошки градус карцинома ректума

Хистопатолошки градус (ХП градус) тумора, тј. степен диферентованости тумора у испитиваној групи пацијената, приказан је у табели 2. Тумор је најчешће дијагностикован као средње диферентован (градус II) ( $p < 0,0001$ ). Запажа се да је код

пацијената женског пола дијагностикован искључиво градус II тумора, док је у мушкој популацији заступљен највише градус II (86,2%), али и градуси I и III. Међутим, резултати статистичке обраде су показали да не постоји статистички значајна разлика у степену диферентованости карцинома ректума у односу на пол испитаника ( $p = 0,7825$ ).

Табела 2. Хистопатолошки градус карцинома ректума.

ХП градус	Мушкарци		Жене		Укупно	
	Број пацијената	Заступљеност у %	Број пацијената	Заступљеност у %	Број пацијената	Заступљеност у %
Градус I	2	6,9	0	0,0	2	4,1
Градус II	25	86,2	20	100,0	45	91,8
Градус III	2	6,9	0	0,0	2	4,1

Резултати ове студије показују да су сви пацијенти оперисани од карцинома ректума имали рецидиве који су се појавили у прве 4 године након оперативног захвата и нема статистички значајне разлике у односу на пол испитаника ( $p = 0,1856$ ) (Табела 3). Међутим, појава рецидива је била углавном

у прве две године после операције ( $p = 0,0109$ ). Код пацијената женске популације се најчешће јавља у првој години после операције (45%) ( $p = 0,1116$ ), а код мушкараца у другој години од операције примарног тумора (41,4%) ( $p = 0,0812$ ).

Табела 3. Време од операције карцинома ректума до појаве рецидива.

Време (месеци)	Мушкарци		Жене		Укупно	
	Број пацијената	Заступљеност у %	Број пацијената	Заступљеност у %	Број пацијената	Заступљеност у %
до 12	9	31,1	9	45,0	18	36,7
12-24	12	41,4	6	30,0	18	36,7
24-36	3	10,3	2	10,0	5	10,2
36-48	5	17,2	3	15,0	8	16,4

## ДИСКУСИЈА

У нашој студији РКР је присутан код оба пола, али са нешто већим процентом код мушкараца (59,2%) и односом међу половима 1,4. Слични резултати су добијени и у другим истраживањима. У неким истраживањима процентуални однос између мушкараца и жена са РКР је био већи<sup>(7, 8)</sup>, а у неким мањи<sup>(9, 10, 11, 12)</sup> у односу на наша истраживања. За разлику од наших истраживања, у раду Hugnier и сарадника<sup>(13)</sup>, који је спроведен током тринаестогодишњег периода, већи број жена је био са РКР у односу на супротни пол. Међутим, већина истраживања указују на то да се карцином ректума чешће јавља код мушкараца него код жена, па је и појава локалних рецидива чешћа код пацијената мушког пола.<sup>(6)</sup> Појава рецидива код колоректалних карцинома није статистички значајна у односу на пол испитаника<sup>(9)</sup>, што се слаже са нашим резултатима истраживања код испитаника са РКР.

Статистичком обрадом смо утврдили да је просечна старост пацијената са РКР била 68 година. Слично нашим резултатима, у раду Hugnier-а и сарадника<sup>(13)</sup> просечна старост пацијената је 67 година, али је био обухваћен већи број испитаника. За разлику од наше групе испитаника где је најмлађи оболели имао 32 године, код њих је најмлађи пацијент имао 17 година. У другим истраживањима просечна старост пацијената оболелих од РКР је била нешто мања – 62<sup>(8)</sup>, 63<sup>(7)</sup>, 64 године<sup>(14)</sup>. У нашој студији код млађих пацијената (мање од 40 година) учесталост овог обољења је била

мања од 4%, али је пораст учесталости запажен после шездесете године живота, тако да је највећи број пацијената (40,8%) имао између 70–79 година. Ови резултати се слажу са просечном старосћу оболелих од карцинома ректума (око 70 година или мало старији) у већини европских земаља.<sup>(3)</sup> За разлику од наших истраживања, појава рецидива код болесника са колоректалним карциномом, се показала статистички значајном у односу на старост пацијената<sup>(9)</sup>, док се није показала статистички значајном у односу на преживљавање пацијената.<sup>(8)</sup> Иако друга истраживања указују да код младих особа (мање од 40 година), карцином ректума има неповољнију морфологију тумора у односу на пацијенте старије групе стопе преживљавања су подједнаке, тако да је младост важан прогностички фактор.<sup>(15)</sup>

Код примарног карцинома ректума аденокарцином је најчешћи хистолошки тип тумора, али није доказан као прогностички фактор.<sup>(12)</sup> У нашем раду од укупног броја оперисаних аденокарцином је дијагностикован код 96% оболелих тако да се добијени резултати углавном слажу са резултатима доступне литературе.<sup>(10, 15)</sup>

Степен диферентованости тумора ректума је значајан прогностички фактор, како показују и неке студије.<sup>(16, 17)</sup> У нашем истраживању карцином ректума је углавном дијагностикован као средње диферентован тумор (91,8%), док су остали хистолошки градуси тумора били процентуално подједнако заступљени. За разлику од нашег истраживања, резултати једне студије показују да је код оболелих са



просеком година 53 највише био заступљен добро диферентован карцином ректума (градус I) и то код 77% испитаника.<sup>(10)</sup>

Учесталост појаве рецидива карцинома ректума варира од 4% до 39% у зависности од истраживачког центра.<sup>(6)</sup> Међутим, време појављивања рецидива овог карцинома се углавном слаже међу истраживачима и креће се од 14 до 28 месеци (друга година) од појаве примарног карцинома и зависи од примењене терапије и стадијума примарног туморског процеса.<sup>(6, 7, 8)</sup> У нашем истраживању заступљени су пацијенти са средње диферентованим туморима и рецидив се јављао (73,4%) у прве две године после операције тумора. Слични резултати су добијени у другим истраживањима и ука-

зују на то да средње диферентовани примарни тумори рецидивирају најчешће до 20. месеца од појаве примарног тумора.<sup>(17)</sup>

## ЗАКЉУЧАК

Анализом добијених резултата оболелих са рецидивом карцинома ректума утврдили смо да пол пацијената не утиче статистички значајно на хистопатолошки тип, градус карцинома ректума и време појаве рецидива од операције карцинома ректума. С обзиром на то да је карцином ректума значајан јавноздравствени проблем, распрострањен код оба пола, најважнији је скрининг пацијената, као и адекватна дијагностика ради правовременог стадирања болести и лечења.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Aran V, Victorino AP, Thuler LC, Ferreira CG. Colorectal Cancer: Epidemiology, Disease Mechanisms and Interventions to Reduce Onset and Mortality. Clin Colorectal Cancer 2016; Article in press.
2. Национални програм раног откривања колоректалног карцинома. Службени гласник РС 110-6914/13.
3. Glimelius B, Tiret E, Cervantes A, Arnold D. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013; 24(6): 81-8.
4. Benson AB, Bekaii-Saab T, Chan E, Chen YJ, Choti MA, Cooper HS et al. Rectal cancer. J Natl Compr Canc Netw 2012; 10(12): 1528-64.
5. De Chaisemartin C, Penna C, Goere D, Benoist S, Beauchet A, Julie C, Nordlinger B. Presentation and prognosis of local recurrence after total mesorectal excision. Colorectal Dis 2009; 11(1): 60-6.
6. Nielsen MB, Laurberg S, Holm T. Current management of locally recurrent rectal cancer. Colorectal Dis 2011; 13: 732-43.
7. Bosman SJ, Holman FA, Nieuwenhuijzen GAP, Martijn H, Creemers GJ, Rutten HJT. Feasibility of reirradiation in the treatment of locally recurrent rectal cancer. BJS 2014; 101: 1280-9.
8. Selvaggi F, Fucini C, Pellino G, Sciaudone G, Maretto I, Mondini I et al. Outcome and prognostic factors of local recurrent rectal cancer: a pooled analysis of 150 patients. Tech Coloproctol 2015; 19: 135-44.
9. Dancourt V, Quantin C, Abrahamowicz M, Biquet C, Alioum A, Faivre J. Modeling recurrence in colorectal cancer. J Clin Epidemiol 2004; 57: 243-51.
10. Amirifard N, Choubsaz M, Farshchian N, Sadeghi E. The Incidence and Survival Outcome of Rectal Cancer: A Study in the West of Iran. Sch J App Med Sci 2016; 4(3A): 683-6.
11. El-Bolkainy TN, Sakr MA, Nouh AA, El-Din NH. A Comparative Study of Rectal and Colonic Carcinoma: Demographic, Pathologic and TNM Staging Analysis. J Egypt Natl Canc Inst 2006; 18(3): 258-63.
12. Abreu MH, Matos E, Pocas FC, Rocha R, Pinto J. Rectal Cancer Epidemiology.

---

In Rectal Cancer – A Multidisciplinary Approach to Management. Dr. Giulio A. Santoro (Ed.), ISBN: 978-953-307-758-1, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com> 2011; 3–18.

13. Huguier M, Houry S, Barrier A. Local recurrence of cancer of the rectum. *Am J Surg* 2001; 182: 437–9.

14. Wada H, Nemoto K, Nomiya T, Murakami M, Suzuki M, Kuroda Y et al. A phase I trial of S-1 with concurrent radiotherapy in patients with locally recurrent rectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2013; 18: 273–8.

15. Orsini R, Verhoeven R, Lemmens V, Van Steenbergen L, De Hingh I,

Nieuwenhuijzen G et al. Comparable survival for young rectal cancer patients, despite unfavourable morphology and more advanced-stage disease. *Eur J Cancer* 2015; 51: 2675–82.

16. Сечен С, Мољевић Н, Вуковић М, Сомер Љ. Histopathological finding as a prognostic factor of the surgical treatment outcome in colorectal cancer. *Војносанит Прегл* 2010; 67(8): 638–43.

17. Миучин-Вукадиновић И, Козић Д, Ађић О, Радовановић З, Бреберина М, Бокоров Б. Rectal cancer: possibilities of MRI in detection of local recurrence. *Мед Прегл* 2008; 61(3–4): 157–63.

---

**Контакт:** Др Марко Дожић, Институт за онкологију и радиологију Србије, Пастерова 14, Београд, e-mail: [markodozic@gmail.com](mailto:markodozic@gmail.com)