

# ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ИНТЕРВАЛ ПРИ РАКЕ ПРАВОЙ ПОЛОВИНЫ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ II-III СТАДИИ В СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

DOI: 10.37586/2686-8636-2-2023-105-110

УДК: 616.34-006.6

Царьков П.В., Нековаль В.М., Тулина И.А., Балабан В.В.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

## Резюме

**Введение:** отсутствие единых скрининговых программ по выявлению колоректального рака у людей старшей возрастной категории неуклонно ведет к увеличению диагностического интервала (ДИ) — времени от появления первых жалоб до постановки диагноза и начала лечения. При этом ухудшается общесоматическое состояние, развивается декомпенсация сопутствующих заболеваний. Пациенты с длительным ДИ нуждаются в дополнительных мероприятиях по подготовке к хирургическому вмешательству, увеличивается предоперационный койко-день.

**Цель исследования:** оценить влияние диагностического интервала на непосредственные результаты лечения рака правой половины ободочной кишки II и III стадий у пациентов старческого возраста.

**Материалы и методы:** ретроспективное многоцентровое исследование, проведенное на хирургических базах Сеченовского Университета в период с 2006 по 2015 годы. В исследование были включены пациенты старше 75 лет, оперированные по поводу рака правой половины ободочной кишки II–III стадии. Контрольную группу составили пациенты с диагностированным КРР в интервале 0–6 мес., исследуемую группу — пациенты с диагностическим интервалом более 6 мес.

**Результаты и выводы.** Пациенты старше 80 лет имеют более длительный диагностический интервал, что было статистически значимо ( $p < 0,001$ ). Удлинение диагностического интервала более 6 мес. ведет к ухудшению показателей полиморбидности и операционно-анестезиологического риска в сравнении с ДИ  $\leq 6$  мес. ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,039$ ). Полиморбидность, в частности декомпенсация сердечно-сосудистых заболеваний, в свою очередь отразилась на показателях операционно-анестезиологического риска по шкале ASA, которые были значимо выше в исследуемой группе ( $p = 0,039$ ). Высокие показатели полиморбидности требовали более длительной предоперационной подготовки в исследуемой группе, что было статистически значимо в сравнении с контрольной группой ( $p = 0,018$ ). Статистически значимых различий в частоте развития осложнений в раннем послеоперационном периоде в обеих группах не выявлено. Показатели 30 и 90-дневной летальности в исследуемой и контрольной группах были сходными ( $p = 0,225$ ,  $p = 0,353$ ). Диагностический интервал не влияет на частоту встречаемости II и III стадий при сравнении с контрольной группой ( $p = 0,315$ ).

**Ключевые слова:** колоректальный рак (КРР); диагностический интервал; старческий возраст; скрининг колоректального рака.

**Для цитирования:** Царьков П.В., Нековаль В.М., Тулина И.А., Балабан В.В. Диагностический интервал при раке правой половины ободочной кишки II–III стадии в старческом возрасте. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2023; 2(14): 105–110. DOI: 10.37586/2686-8636-2-2023-105-110

## DIAGNOSTIC INTERVAL FOR OLDEST-OLD PATIENTS WITH II–III STAGE RIGHT COLON CANCER

Tsarkov P.V., Nekoval V.M., Tulina I.A., Balaban V.V.

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

## Abstract

**Introduction:** the lack of comprehensive screening programs for colorectal cancer detection in oldest-old steadily leads to an increase in the diagnostic interval (DI), i.e. the time from the patient's first presentation of complaints until diagnosis and treatment. At the same time, worsening the general somatic condition and developing the decompensation of concomitant diseases. Thus, patients with long-term DI need additional measures while preparing for surgery; the preoperative bed-day increases.

**Purpose of the study:** to evaluate the impact of the diagnostic interval on the short-term results of II and III stages right colon cancer treatment in geriatric patients.

**Materials and methods:** a retrospective multicenter study was conducted at the surgical facilities of Sechenov University from 2006 to 2015. The study included patients aged over 75 who have undergone surgical treatment of II and III stages right colon cancer. The control group comprised patients with CRC diagnosis in the period from 0 to 6 months; the studied group involved patients with a diagnostic interval over than 6 months.

**Results and conclusions.** Analysis of the results revealed that patients older than 80 years had a longer diagnostic interval, which is statistically significant ( $p < 0.001$ ). Prolongation of the diagnostic interval for more than 6 months has shown a decrement in the polymorbidity indicators and operational and anesthetic risk compared with  $DI \leq 6$  months ( $p = 0.001$ ,  $p = 0.039$ ). Polymorbidity, in particular cardiovascular diseases decompensation, affected the indicators of operational and anesthetic risk on the ASA scale, which were significantly higher in the study group ( $p = 0.039$ ). High level of polymorbidity required a longer preoperative preparation in the studied group, which is statistically significant in comparison with the control group ( $p = 0.018$ ). Statistically significant differences in early postoperative complications rate in both groups were not revealed. 30 and 90 day mortality rates were similar in the studied and control groups ( $p = 0.225$ ,  $p = 0.353$ ). The study has also shown that diagnostic interval (DI) have no effect on the prevalence of II and III stages comparing with the control group ( $p = 0.315$ ).

**Keywords:** Colorectal cancer (CRC); diagnostic interval (DI); oldest-old; screening for colorectal cancer.

**For citation:** Tsarkov P.V., Nekoval V.M., Tulina I.A., Balaban V.V. Diagnostic Interval for Oldest-Old Patients with II–III Stage Right Colon Cancer. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2023; 2(14): 105–110. DOI: 10.37586/2686-8636-2-2023-105-110

## ВВЕДЕНИЕ

Старение общества в настоящее время является проблемой для многих стран, включая Россию. По прогнозу ООН, продолжительность жизни в России к 2030 году превысит 74 года [1]. Возраст является одним из главных определяющих факторов развития колоректального рака. По данным Каприна А.Д. с соавт., в 2017 году в Российской Федерации частота встречаемости рака ободочной кишки в возрастной категории от 75 лет и старше составила 142,5 случаев на 100 000 населения [2]. Отсутствие единого стандарта скрининга для раннего выявления колоректального рака у лиц старше 75 лет приводит к увеличению так называемого диагностического интервала (ДИ), времени от появления первых жалоб пациента до установления диагноза [3]. Как следствие длительной диагностики пациенты старшей возрастной группы с раком ободочной кишки поступают в хирургические стационары уже с выраженной полиморбидностью, что требует дополнительной коррекции сопутствующих заболеваний, увеличивается предоперационный койко-день, ухудшаются непосредственные результаты лечения [4].

В данном исследовании изучено влияние диагностического интервала на клинические характеристики течения рака правой половины ободочной кишки II и III стадий у пациентов старшей возрастной группы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование основано на ретроспективном анализе данных пациентов, оперированных по поводу рака ободочной кишки в период 2006–2015 гг. в хирургических клиниках Сеченовского Университета.

К колоректальному раку правой половины ободочной кишки отнесены: рак слепой кишки, восходящей ободочной кишки, печеночного изгиба, поперечной ободочной кишки до границы средней и дистальной трети. Данное разделение проведено согласно сосудистой архитектонике толстой кишки. Критерии включения: возраст 75 лет и старше, гистологически подтвержденный рак правых

отделов ободочной кишки II–III стадий,  $ASA \leq 4$ , плановое радикальное хирургическое вмешательство. На основании данных медицинской документации ретроспективно определялась длительность диагностического интервала — временного промежутка от появления первых жалоб, свойственных для колоректального рака, до установки клинического диагноза. Также оценивались коморбидность пациентов с использованием шкалы Charlson (CCI) и степень операционно-анестезиологического риска по классификации ASA. Клиники, включенные в исследование, различались вариантом радикального хирургического лечения в плане необходимого объема лимфодиссекции. В специализированном колопроктологическом отделении стандартом операции являлось выполнение лимфодиссекции D3, в гериатрическом общехирургическом стационаре придерживались стандартных объемов операций с лимфодиссекцией D2.

Послеоперационные осложнения классифицировались по Clavien-Dindo, непосредственные результаты оценивались по показателям 30-дневной и 90-дневной летальности.

Материалы были статистически обработаны с использованием метода непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация были реализованы в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2019. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 26 (разработчик — StatSoft.Inc).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно критериям включения в исследование вошли 118 пациентов, из которых в 48 наблюдениях диагностический интервал на превышал 6 мес., у 70 пациентов диагноз колоректальный рак установлен в период более 6 месяцев от появления первых жалоб (таблица 1).

Группы были сравнимы по гендерному составу. Пациенты старше 80 лет чаще отмечены в группе  $DI > 6$  мес., что было статистически значимо ( $p < 0,001$ ). Исследуемая группа характеризовалась большей частотой встречаемости тяжелой

Таблица 1.

## Клинические характеристики групп пациентов, включенных в анализ

	ДИ ≤6 мес. n = 48	ДИ >6 мес. n = 70	p
Пол, абс.(%)			
Мужчины	18 (37,5%)	23 (32,9%)	0,695
Женщины	30 (62,5%)	47 (67,1%)	
Группы по возрасту, абс.(%)			
75-79 лет	30 (62,5%)	12 (17,0%)	* < 0,001
≥ 80 лет	18 (37,5%)	58 (83,0%)	
CCI ≥7, абс.(%)	8 (17,0%)	32 (45,7%)	* 0,001
Симптомы КРР, абс.(%):			
нарушение кишечной проходимости	18 (37,5%)	36 (51,4%)	0,188
анемия	41 (85,4%)	60 (85,7%)	
паратуморозное воспаление	5 (10,0%)	5 (7,1%)	0,525
опухолевые кровотечения	5 (10,0%)	2 (2,9%)	0,119
Полиморбидность, абс.(%)			
ИБ	27 (56,0%)	64 (91,4%)	* < 0,001
ПИКС	4 (8,3%)	15 (21,4%)	0,075
аритмия	17 (35,4%)	36 (51,4%)	0,094
ХОБЛ	3 (6,25%)	9 (12,9%)	0,356
Сахарный диабет	6 (12,5%)	15 (21,4%)	0,233
ОНМК в анамнезе	2 (4,2%)	5 (7,1%)	0,699
Хроническая болезнь почек	0	7 (10,0%)	* 0,040
Когнитивные нарушения	34 (70,8%)	57 (81,4%)	0,189
ASA ≥3, абс.(%)	5 (10,4%)	18 (25,7%)	* 0,039
Койко-день предоперационный — Me[IQR], дней	9 [3-18]	16 [5-27]	* 0,018
Лимфодиссекция, абс.(%):			
D2	23 (48,0%)	48 (69,0%)	* 0,035
D3	25 (52,0%)	22 (31,0%)	
Продленная ИВА, наблюдение, абс.(%)	11 (23,0%)	6 (9,0%)	* 0,029
Осложнения (Clavien-Dindo), абс.(%)			
I	12 (25,0%)	26 (37,1%)	0,229
II	3 (6,25%)	4 (5,7%)	
III	6 (12,5%)	7 (10,0%)	0,768
IV	4 (8,3%)	4 (5,7%)	0,578
V	1 (2,0%)	0	0,225
Койко-день ОРИТ — Me[IQR], дней	2 [1-2]	2 [1-2]	0,1
Койко-день послеоперационный — Me[IQR], дней	13,5 [9-17,5]	14,5 [11-22]	0,096
Койко-день общих — Me[IQR], дней	13,5 [9-17,5]	14,5 [11-22]	* 0,001
pСтадия, абс.(%)			
II	36 (75,0%)	46 (66,0%)	0,315
III	12 (25,0%)	24 (34,0%)	
30-дневная летальность, абс.(%)	1 (2,0%)	0	0,225
90-дневная летальность, абс.(%)	2 (4,2%)	1 (1,4%)	0,353

\* — различия показателей статистически значимы (p &lt; 0,05)

полиморбидности в сравнении с контрольной ( $p=0,004$ ). Полиморбидность, в частности декомпенсация сердечно-сосудистых заболеваний, в свою очередь отразилась на показателях операционно-анестезиологического риска по шкале ASA, которые были значимо выше в исследуемой группе ( $p=0,039$ ). Длительность диагностического интервала не повлияла на клиническое течение колоректального рака правой локализации. Наиболее часто встречаемым проявлением злокачественной опухоли в правых отделах ободочной кишки в обеих группах являлось наличие анемии, без четкого указания на опухолевые кровотечения. Высокие показатели полиморбидности требовали более длительной предоперационной подготовки в исследуемой группе, что было статистически значимо в сравнении с контрольной группой ( $p=0,018$ ). Следствием более преклонного возраста и высокого операционно-анестезиологического риска в группе с диагностическим интервалом  $>6$  мес. стала меньшая частота выполненных расширенных лимфодиссекций D3 в указанной группе при сравнении с контрольной ( $p=0,035$ ). Длительность пребывания в отделении реанимации и послеоперационный койко-день были сходны в обеих группах ( $p=0,1$  и  $p=0,096$  соответственно). Статистически значимых различий в частоте развития осложнений в раннем послеоперационном периоде в обеих группах не выявлено. Показатели 30 и 90-дневной летальности в исследуемой и контрольной группах были сходными ( $p=0,225$ ,  $p=0,353$ ). Длительный, более 6 мес., диагностический интервал не оказал статистически значимого влияния на частоту встречаемости II и III стадий при сравнении с контрольной группой ( $p=0,315$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Необходимость выполнения радикальных хирургических вмешательств пациентам старческого возраста, страдающим колоректальным раком, до настоящего времени остается темой дискуссий. Фактором, не позволяющим сформировать единое мнение, является значительный рост коморбидности и полиморбидности с возрастом. Основываясь на расчетных показателях индекса Чарлсон, человек в возрасте от 75 лет при наличии злокачественного новообразования имеет индекс коморбидности, равный 5–6 баллам. При выявлении хотя бы одного сопутствующего заболевания индекс коморбидности неуклонно растет, ухудшая прогноз продолжительности жизни. В нашем исследовании 34% пациентов имели индекс коморбидности  $\geq 7$  баллов. Полиморбидность, возраст нередко являются препятствием для проведения диагностических мероприятий по скринингу колоректального рака.

Несмотря на высокую частоту случаев колоректального рака в старческом возрасте, в мировой практике отсутствуют четкие рекомендации

по ранней диагностике этого заболевания у данной когорты людей. Согласно данным рабочей группы США по профилактическим услугам (USPSTF), скрининг КРР рекомендован людям в возрасте до 75 лет. Пациентам в возрасте от 75 до 84 лет скрининг рекомендуется в индивидуальном порядке и не рекомендован людям старше 85 лет [5]. Основанием для отказа от ранней диагностики колоректального рака стала коморбидность и вероятный вред от диагностических мероприятий при наличии сопутствующих заболеваний [6]. В Европейских рекомендациях по обеспечению качества скрининга и диагностики колоректального рака от 2012 года рекомендованный возраст для проведения обследования также исключает группу людей старше 74 лет [7]. В России программа скрининга проводится согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 26 октября 2017 г. «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения». Однако в данном Приказе нет четкого указания на необходимость участия в скрининге людей старшей возрастной группы [8]. По данным Polyanskaya E.A. et al. эффективность скрининга КРР в России достигает лишь 1% [9]. В противовес Американским и Европейским рекомендациям, существующая с 1992 года в Японии программа обязательного скрининга КРР позволила снизить смертность от колоректального рака во всех возрастных категориях при отмеченной тенденции к росту заболеваемости [10]. В данном исследовании мы констатировали отсутствие скрининга КРР у поступивших в наши клиники пациентов. Диагноз был установлен ходе диагностического онкологического поиска, проведенного на основании предъявления пациентом характерных для КРР жалоб при первом обращении к врачу.

Влияние продолжительности периода от появления первых жалоб до установления диагноза на результаты хирургического лечения КРР широко обсуждается в мировой литературе. В зарубежных исследованиях данный временной промежуток обозначается как *diagnosis-to-treatment interval* (DTI) и разделяется на два этапа — диагностический интервал, или время задержки пациентом и время от установки диагноза до получения медицинской услуги (время задержки поставщика) [11]. Несмотря на достаточно большое количество публикаций, до настоящего времени нет единого мнения о степени воздействия задержки в диагностике рака ободочной кишки на выживаемость после проведенного лечения. L. Iversen et al. указывают на отсутствие связи между длительностью DTI и выживаемостью при раке ободочной кишки. При этом для рака прямой кишки удлинение периода от жалоб до установления диагноза и периода от установления диагноза до проведения лечения более чем на 60 дней на 69% увеличивало риск смерти [12]. Для колоректального рака

правосторонней локализации мы не выявили статистически значимых различий в частоте клинически проявляющихся осложненных форм в виде опухолевых кровотечений, анемии, кишечной непроходимости и перифокального воспаления. Однако J.Wattacheril et al., проследив ДТИ с медианой в 41 день, пришли к выводу, что данный временной промежуток не имеет прогностического значения для результатов лечения рака ободочной кишки, при этом отметили более раннюю диагностику клинически проявляющихся опухолей ободочной и прямой кишок. При этом более длительный ДТИ сопровождался меньшей летальностью и соответствовал начальным стадиям рака ободочной кишки [13]. Ramzi M. Helewa et al. в своем ретроспективном популяционном исследовании пришли к заключению, что основными факторами, влияющими на пятилетнюю выживаемость при колоректальном раке, являются пожилой возраст, низкий экономический статус, стадия заболевания, коморбидность, экстренная операция и проживание вдали от медицинских центров. Исключение данных факторов из анализа указало на отсутствие влияния длительности ДТИ на отдаленные результаты лечения [14].

В нашем исследовании наиболее длительный период от появления жалоб пациента до установления диагноза отмечен в исследуемой группе, где у 83% больных возраст превышал 80 лет [4]. Указанная группа характеризовалась высокой полиморбидностью, возрастными изменениями, что, вероятно, затрудняло медицинскую логику больных. Продолжительный диагностический интервал не оказал статистически значимого влияния на стадию заболевания в сравнении с контрольной группой. Пациенты с длительными ДИ оказались более коморбидными и с высоким операционно-анестезиологическим риском, что потребовало более длительного подготовительного периода к операции, заключающегося в коррекции сопутствующих заболеваний и когнитивных нарушений. Современный гериатрический подход в подготовке пациентов старческого возраста к операции позволил выполнить радикальные вмешательства всем изучаемым больным. Статистически значимых различий в ранних послеоперационных осложнениях по Clavien-Dindo 30 и 90-дневной летальности не получено.

## ВЫВОДЫ

Длительный диагностический интервал при наличии колоректального рака правой локализации более характерен для пациентов в возрасте старше 80 лет, что связано с возрастными особенностями стареющего человека, когнитивными нарушениями, снижением его мобильности и сложностями с медицинской логикой. Удлинение диагностического интервала более 6 мес. влечет за собой увеличение частоты случаев декомпенсации

сопутствующих заболеваний, ухудшение показателей полиморбидности и операционно-анестезиологического риска, что требует дополнительных мероприятий, направленных на подготовку пациента к хирургическому вмешательству, удлинняется предоперационный койко-день.

Мероприятия, направленные на уменьшение длительности диагностического интервала, должны заключаться в развитии программ скрининга колоректального рака в старшей возрастной группе, повышенном внимании врачей первичного звена к ранним симптомам колоректального рака, проведении общественных ознакомительных мероприятий среди населения по выявлению ранних жалоб, присущих колоректальному раку.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования.** Это исследование не получало какого-либо специального гранта от финансирующих агентств в государственном, коммерческом или некоммерческом секторах.

**Ограничения.** Нерандомизированный характер исследования, выполнение хирургических вмешательств разными хирургами.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. [http://www.demoscope.ru/weekly/2019/0829/barom05.php#\\_ftn21](http://www.demoscope.ru/weekly/2019/0829/barom05.php#_ftn21)
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние Онкологической Помощи Населению России В 2017 Году. М.: МНИОИ Им. П.А. Герцена Филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России, 2018. Илл. — 236 с. ISBN 978-5-85502-237-7: 2018.
3. Wolf A.M.D., Fontham E.T.H., Church T.R., Flowers C.R., Guerra C.E., LaMonte S.J., et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 250–81. <https://doi.org/10.3322/CAAC.21457>
4. Schuld J., Glanemann M. Chirurgische Therapie des kolorektalen Karzinoms im Alter. *Chirurg*. 2017; 88: 123–30. <https://doi.org/10.1007/s00104-016-0342-7>
5. Davidson K.W., Barry M.J., Mangione C.M., Cabana M., Caughey A.B., Davis E.M., et al. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA — J Am Med Assoc* 2021; 325: 1965–77. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2021.6238>
6. Bibbins-Domingo K., Grossman D.C., Curry S.J., Davidson K.W., Epling J.W., García F.A.R., et al. Screening for colorectal cancer: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA — J Am Med Assoc* 2016; 315: 2564–75. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.5989>
7. Karsa L. Von, Patnick J., Segnan N. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition Executive summary. *Endoscopy* 2012; 44. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1309822>
8. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 26 октября 2017 г. № 869н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71730314/>
9. Polyanskaya E.A., Fedyanin M.Y., Tryakin A.A., Tjulandin S.A. Colorectal cancer, screening: achievements and opportunities. *Color Oncol* 2018; 8: 11–29. <https://doi.org/10.17650/2220-3478-2018-8-4-11-29>

10. Последние статистические данные по раку: [Регистр / статистика Национального центра исследований рака] [https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/summary.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html)
11. Lee Y.H., Kung P.T., Wang Y.H., Kuo W.Y., Kao S.L., Tsai W.C. Effect of length of time from diagnosis to treatment on colorectal cancer survival: A population-based study. *PLoS One* 2019; 14. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0210465>
12. Iversen L.H., Antonsen S., Laurberg S., Lautrup M.D. Therapeutic delay reduces survival of rectal cancer but not of colonic cancer. *Br J Surg* 2009; 96: 1183–9. <https://doi.org/10.1002/bjs.6700>
13. Wattacheril J., Kramer J.R., Richardson P., Havemann B.D., Green L.K., Le A., et al. Lagtimes in diagnosis and treatment of colorectal cancer: Determinants and association with cancer stage and survival. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1166–74. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03826.x>
14. Helewa R.M., Turner D., Park J., Wirtzfeld D., Czaykowski P., Hochman D., et al. Longer waiting times for patients undergoing colorectal cancer surgery are not associated with decreased survival. *J Surg Oncol* 2013; 108: 378–84. <https://doi.org/10.1002/jso.23412>