

DOI: 10.21802/artm.2021.1.17.96.  
УДК 616.34/35-006.6-076-091.8

## ПРОГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ РЕЦИДИВУВАННЯ ТА ЛЕТАЛЬНОГО НАСЛІДКУ ПАЦІЄНТІВ З КОЛОРЕКТАЛЬНИМ РАКОМ

І.І. Яковцова<sup>1</sup>, О.С. Проценко<sup>2</sup>, А.С. Якименко<sup>2</sup>, І.В. Івахно<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти, кафедра патологічної анатомії,  
м. Харків, Україна,  
ORCID ID: 0000-0002-1027-9215, ORCID ID: 0000-0002-5229-0068,  
e-mail: docpathomorph@gmail.com,

<sup>2</sup>Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, кафедра загальної та клінічної патології,  
м. Харків, Україна,  
ORCID ID: 0000-0001-6998-9783, ORCID ID: 0000-0002-2736-4117

**Резюме.** В структурі смертності від злоякісних новоутворень (ЗН) колоректальний рак (КРР) займає 2 місце після ЗН дихальної системи. Рецидивування КРР виникає в 30-40% та може характеризуватися швидкою генералізацією пухлинного процесу.

**Мета дослідження:** пошук прогностичних критеріїв рецидивування та летального наслідку КРР за даними морфологічного дослідження оперативного видаленого матеріалу та аутопсії.

**Матеріали та методи.** Були обрані випадки КРР ІВ, ІІВ стадії, Т3 за системою TNM. Сформовані групи дослідження: І – первинні КРР, що не рецидивували, ІІ – КРР з появою рецидиву впродовж 5 років та без летального наслідку (ІА), з летальним наслідком (ІІВ).

**Результати обстеження.** Місцеве рецидивування було в 12,5% випадків, у 82,5% рецидиви були представлені метастазами у внутрішні органи, в 5% випадків рецидиви були одночасно місцевими та з метастазами у внутрішні органи. В 70,0% рецидиви були у перші 2 роки. Виявлена статистично значуща залежність ( $p < 0,05$ ) між приналежністю КРР до ІІ групи дослідження та наявністю наступних критеріїв: метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах, васкулярної інвазії, малої відстані від краю резекції, відсутності ад'ювантної хіміотерапії, що свідчить про прогностичне значення цих факторів щодо рецидивування КРР після видалення пухлини. При дослідженні ІІ групи рецидивуючих КРР летальний наслідок від прогресії пухлинного процесу асоціювався з метастазуванням у регіонарні лімфатичні вузли ( $p < 0,05$ ), відсутністю ад'ювантної хіміотерапії ( $p < 0,05$ ), раннім терміном появи рецидиву ( $p < 0,03$ ).

**Висновки:** при дослідженні первинних КРР ІВ, ІІВ стадії та рівнем інвазії Т3 виявлені прогностичні критерії рецидивування та летального наслідку, що рекомендовано враховувати для індивідуалізованого підходу до лікування пацієнтів.

**Ключові слова:** колоректальний рак, рецидивування, прогностичні критерії.

**Вступ.** У структурі смертності від злоякісних новоутворень (ЗН) колоректальний рак (КРР) займає 2 місце [2]. Так, в Україні у 2018р. смертність від КРР серед ЗН чоловіків становила 13,2% після раків трахеї, бронху та легені та 15,3% у жінок після раку грудної залози. У чоловіків та жінок віком понад 75 років КРР виходять на перше місце серед причин смерті – 18,3% та 19,0% відповідно у 2018 [2].

КРР характеризується високим показником відсотка хворих, що не прожили 1 рік після встановлення діагнозу. Так, згідно зі статистикою 2018р., у Харкові серед усіх пацієнтів на ЗН цей показник становив 33,8%, тоді як серед пацієнтів на рак ободової кишки – 45,4%, прямої кишки – 31,3% [2]. Частота рецидивування КРР становить 30-40%, що в 40-50% виникає у перші кілька років після хірургічного видалення пухлини [6, 8, 25].

Частота рецидивування КРР при І стадії (Т1-Т2N0M0) становить 4-16%, та більшість пацієнтів потребують лише оперативного лікування [13]. КРР ІІ стадії (Т3-Т4N0M0) дає рецидиви в 10-22% випадках [5, 7, 12], доцільність призначення ад'ювантної терапії

є суперечливою, обрання лікувальної тактики повинне ґрунтуватися на урахуванні прогностичних критеріїв захворювання [11, 12]. Ад'ювантна терапія призначається пацієнтам ІІІ стадії КРР [22] та пацієнтам з рТ3-4 чи рN+ раком прямої кишки, проте рутинне призначення ХПТ для зниження локального рецидивування є суперечливим при можливості проведення якісної тотальної мезоректумектомії [3, 4]; частота рецидивування КРР при ІІІ стадії становить 26-40% [12, 16].

Отже, індивідуалізований підхід до лікування хворих на КРР повинен базуватися на пошуку критеріїв прогнозу рецидивування та прогресії захворювання. Виявлення рецидиву на початковому безсимптомному етапі надає можливість призначити своєчасне лікування та домогтися сприятливого перебігу захворювання.

**Обґрунтування дослідження.** Серед існуючих прогностичних систем КРР найбільш затребуваною є класифікація за TNM, що визначає стадію захворювання, проте за даними окремих авторів та згідно з рекомендаціями міжнародних організацій: ASCO (the American Society of Clinical Oncology), NCCN (the

National Comprehensive Cancer Network, ESMO (the European Society for Medical Oncology) для обрання лікувальної тактики та прогнозування рецидивування захворювання повинні враховуватися такі критерії, як локалізація пухлини, її гістологічна будова, рівень інвазії, периваскулярна та периневральна інвазія, ступінь диференціювання раку, локалізація та кількість метастазів у внутрішніх органах [1,15,17,19,20,23]; також прогностичними критеріями рецидивування є кишкова непрохідність, перфорація кишки [11,21]. За даними Nozawa H et al., 2018р. [11], рецидивування у печінці, легенях та віддалених лімфатичних вузлах при КРР II стадії з присутністю наведених прогностичних ознак були в 7%, 6% та 3% відповідно, тоді як при III стадії – у 18%, 12% та 11%. За даними Osterman E et al., 2020 [12], рецидивування раку ободової кишки III стадії без ад'ювантної терапії за відсутності факторів ризику становило 22%, за наявності 1 фактору ризику – 36%,  $\geq 2$  факторів ризику – 55%.

Також доведено прогностичне значення молекулярно-біологічних маркерів, серед яких RAS-мутації, рівень експресії Ki-67, карциномембранального антигену (CEA), мікросателітна нестабільність, інших онкомаркерів, що можуть бути використані як значущі критерії для обрання ад'ювантної терапії при КРР, бути критерієм метастазування та слугувати свідченням сприятливого перебігу захворювання [17,18,20,23].

Досі залишаються невирішеними питання лікувальної тактики хворих на КРР без метастазів та проростання кишкової стінки, а саме, перш за все, питання обрання обсягу оперативного втручання, обсягу лімфаденектомії та необхідності призначення ад'ювантної хіміотерапії при II стадії КРР [9, 12, 19]. Зокрема, у більшості наукових праць наведені рекомендації щодо призначення ад'ювантної хіміотерапії при II стадії раку ободової кишки за наявності хоча б одного з факторів ризику [19]. Відповідно, відсутні узгоджені програми ведення пацієнтів, яким виконане радикальне хірургічне лікування КРР, недостатньо робіт, що визначають фактори прогнозу та характеру рецидивування КРР, а існуючі наукові роботи часто не враховують вплив на перебіг захворювання багатьох критеріїв біологічної поведінки пухлини [6].

Мета дослідження – визначення основних клініко-морфологічних особливостей КРР T3N0-2M0 та пошук прогностичних критеріїв їх рецидивування та летального наслідку за даними операційного матеріалу та аутопсії.

**Матеріали та методи.** Було досліджено матеріал хірургічно видалених КРР та протоколи секцій хворих, що померли від КРР у ЦПАВ НКП«МКБЛ№17»ХМР за період з 2010 р. по 2020 р.

Залежно від локалізації пухлини проводилась правобічна геміколектомія, розширена правобічна геміколектомія, резекція поперечноободової кишки з відповідною лімфодисекцією вузлів середньої товстокишкової артерії, лівобічна геміколектомія, резекція сигмоподібної кишки з лімфодисекцією вузлів нижньої брижевої артерії. Обсягами оперативного втручання при раках прямої кишки, як сфінктерозбережної резекції, так і черевнопроміжної екстерпації прямої

кишки, передбачали тотальну мезоректумектомію після неоад'ювантної терапії для раків T3 без розширеної (латеральної) лімфодисекції.

Сформовані дві групи дослідження. У I групу увійшли первинні колоректальні раки без рецидивування. У середньому безрецидивний період становив 5 років ( $62,5 \pm 16,5$  місяців) з найменшим терміном – 45 місяців, найбільшим – 96 місяців. II група – первинні КРР з рецидивуванням (місцевими проявами чи появою метастазів). II група мала дві підгрупи: ПА – з рецидивами впродовж 5 років з моменту видалення пухлини, що не призвели до летального наслідку, прогресія пухлинного процесу слабо виражена. ПІВ – з появою рецидиву з летальним наслідком від генералізації пухлинного процесу впродовж 5 років з моменту видалення первинної пухлини.

Були обрані випадки КРР ПІВ чи ПІІВ стадії, T3 за системою TNM, тобто з однаковим рівнем інвазії – проростанням м'язового шару кишкової стінки та інвазією у навколишньокишкову жирову клітковину без проростання серозного шару та відсутністю виявлених метастазів у внутрішні органи. Також у групах дослідження обрано аденокарциноми з однаковим співвідношенням пухлин за диференціюванням – G1 – у 5% (3/60), G2 – 70% (42/60), G3 – 25% (15/60). Відповідно по одному випадку КРР G1, по 14 випадків G2, по 5 випадків G3 в кожній з груп. У досліджені групи не входили муцинозні та персневидні раки, проте допускалась наявність слизоутворення чи присутності персневидних клітин. У всіх випадках хворі на рак ободової кишки не отримували неоад'ювантну терапію, пацієнти з діагнозом рака прямої кишки cT3 отримували неоад'ювантну відповідно до рекомендацій [4,19]. В усіх випадках проксимальний, дистальний та латеральний краї резекції видаленої кишки були вільні від пухлини.

Зв'язок між ознаками оцінювався за непараметричним критерієм  $\chi^2$ -квадрат Пірсона та критерієм Ст'юдента. Статистично значущим вважалось значення  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження.** У таблиці 1 наведена кількість випадків КРР груп досліджень із урахуванням основних клініко-морфологічних характеристик. Як видно, поява рецидиву у первинних КРР асоціювалася з: метастазуванням до регіонарних лімфатичних вузлів ( $p < 0,05$ ), меншою відстанню до найближчого краю резекції порівняно з КРР, що не дали рецидиву ( $p < 0,05$ ), наявністю інтраваскулярної інвазії первинної пухлини ( $p < 0,05$ ), відсутністю ад'ювантної хіміотерапії ( $p < 0,05$ ).

Із досліджених 40 випадків КРР, що дали рецидив після оперативного видалення пухлини, в 5 (12,5%) випадках було наявне місцеве пухлинне зростання, тобто пухлина локалізувалася у кишкової стінці поблизу анастомозу (внутрішньокишкові рецидиви) – 2 випадки, або в регіонарних лімфатичних вузлах без віддаленого метастазування (позакишкові місцеві рецидиви) – 3 випадки. У 82,5% (33/40) рецидиви були представлені метастазами у внутрішні органи. У 5% (2/40) випадках рецидиви були одночасно місцевими та з метастазами у внутрішні органи.

Таблиця 1

## Розподіл основних клініко-морфологічних ознак КРР залежно від їх приналежності до груп дослідження

| Ознака  | Групи дослідження | I група<br>n = 20              | II група<br>n = 40                 | Достовірність критерій<br>$\chi^2$ та Ст'юдент-Фішер |
|---|-------------------|--------------------------------|------------------------------------|--|
| Стать Ч<br>Ж  |                   | 11 (55,0%)<br>9 (45,0%)        | 23 (57,5%)<br>17 (42,5%)           | $\chi^2=0,03$ , $p=0,85$                             |
| Вік, роки   |                   | 64,6±1,85                      | 67,9±1,17                          | $p=0,14$   |
| Локалізація - права ½<br>- ліва ½ ободової кишки<br>- пряма кишка |                   | 5 (25%)<br>11 (55%)<br>4 (20%) | 10 (25%)<br>21 (52,5%)<br>9 (22,5) | $\chi^2=0,05$ , $p=0,97$                             |
| Розмір пухлини $\geq 5$ см<br><5см                                |                   | 5 (25,0%)<br>15 (75,0%)        | 19 (47,5%)<br>21 (52,5%)           | $\chi^2=2,8$ , $p=0,09$                              |
| Відстань від краю резекції  |                   | 4,7±0,66                       | 3,2±0,28                           | $p<0,05$   |
| Метастази у л/вузли   |                   | 5 (25,0%)                      | 22 (55,0%)                         | $\chi^2=4,8$ , $p<0,05$                              |
| Судинна інвазія   |                   | 0                              | 7 (17,5%)                          | $\chi^2=3,96$ , $p<0,05$                             |
| Периневральна інвазія   |                   | 3 (15%)                        | 10 (25%)                           | $\chi^2=0,8$ , $p=0,37$                              |
| Ад'ювантна терапія  |                   | 19 (95%)                       | 29 (72,5%)                         | $\chi^2=4,2$ , $p<0,05$                              |

У переважній кількості – в 70,0% (28/40) рецидиви були у перші 2 роки. Рецидиви у перший рік були у 35,0% (14/40). Найбільш раннім рецидив був через 2 місяці, найдовший безрецидивний період у пацієнтів II групи, склав 58 місяців. У середньому рецидиви виявлялися на  $18 \pm 8,6$  місяць після видалення первинної пухлини.

Як видно з рисунка 1, пік рецидивування прийшовся на 9 місяць. Після 2 років частота рецидивування була меншою. Рецидиви у 17,5% (7/40) випадків з'являлись на 2 рік, у 7,5% (3/40) – на 3 рік та у 5% (2/40) – на 4 рік після видалення пухлини.

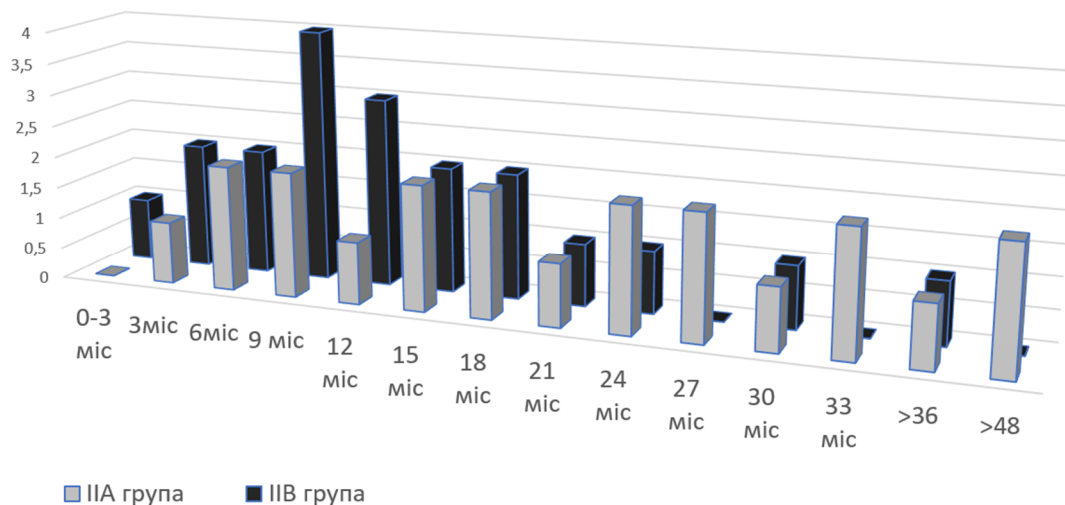


Рис. 1. Розподіл числа випадків КРР за терміном появи рецидиву

Детально розглянуті клініко-морфологічні відмінності КРР пацієнтів, що померли від прогресії пухлинного процесу в перші 5 років після видалення первинної пухлини (IIB група).

Як видно з таблиці 2, середній вік пацієнтів у підгрупах дослідження був майже однаковим, відносне число чоловіків у IIB підгрупі в порівнянні з IA було більшим, проте достовірно значущої відмінності не простежено ( $p>0,05$ ).

КРР IIB групи асоціювалися з появою рецидиву у перші 2 роки ( $p<0,03$ ). Так, раннє рецидивування у пацієнтів IA групи було у 55% (11/20), а IIB

групи – у 90% (18/20). Відповідно така різниця обумовлена наявністю більшого числа випадків рецидивування після 2 років в IA підгрупі ( $p<0,03$ ). Також у пацієнтів IIB групи порівняно з IA групою простежена тенденція більш раннього рецидивування в перший рік після оперативного видалення пухлин – 45,0% (9/20) та 25,0 (5/20) відповідно ( $p>0,05$ ). Відповідно у IIB підгрупі середній термін появи рецидиву був меншим, ніж у IA підгрупі ( $13,8 \pm 8,7$ ,  $23,9 \pm 13,8$ , у II групі в цілому –  $19 \pm 8,7$  місяців).

Місцеве рецидивування було притаманне IA ( $p<0,03$ ), проте у 10% IIB групи рецидив був

одночасно місцевим та у вигляді метастазів у внутрішні органи, тоді як випадки такого змішаного рецидивування у ПА групі не зустрічались. На аутопсії метастази частіше були більше, ніж однієї локалізації із ураженням печінки, легень, очеревини, параортальних лімфатичних вузлів та інших органів.

Виявлено, що КРР ІІВ групи асоціювалися з метастазуванням у регіонарні лімфатичні вузли ( $p < 0,03$ ). Прослідковано тенденцію до наявної більш часто периневральної інвазії у первинних КРР ІІВ 8 підгрупи (табл. 2).

Таблиця 2

Розподіл основних клініко-морфологічних ознак КРР залежно від їх приналежності до підгруп дослідження

| Ознака                                | Підгрупи дослідження | II A<br>n = 20       | II B<br>n = 20      | Достовірність, критерій<br>$\chi^2$ та Ст'юдент-Фішер |
|---------------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------|---|
| Стать Ч<br>Ж                          |                      | 10 (50%)<br>10 (50%) | 13 (65%)<br>7 (35%) | $\chi^2 = 0,9$ ,<br>$p > 0,05$                        |
| Вік, роки                             |                      | 68,6±1,5             | 67,3±1,8            | $p > 0,05$  |
| Інтравакулярна інвазія                |                      | 3 (15%)              | 4 (20%)             | $\chi^2 = 0,17$ ,<br>$p > 0,05$                       |
| Периневральна інвазія                 |                      | 3 (15%)              | 7 (35%)             | $\chi^2 = 2,1$ ,<br>$p > 0,05$                        |
| Середня відстань до краю резекції, см |                      | 3,3±0,44             | 3,1±0,36            | $p > 0,05$  |
| Метастази у л/вузли, n=22             |                      | 9 (45,0%)            | 13 (65,0%)          | $p < 0,05$  |
| Рецидивування до 2 років, n=29        |                      | 11 (55,0%)           | 17 (85,0%)          | $\chi^2 = 4,2$ , $p < 0,03$                           |
| Рецидивування до 1 року, n=14         |                      | 5 (25,0%)            | 9 (45,0%)           | $\chi^2 = 1,75$ , $p > 0,05$                          |
| Середній термін рецидивування         |                      | 23,9±3,1             | 13,8±1,9            | $p < 0,05$  |
| Рецидив місцевий, n=5                 |                      | 5 (25%)              | 0                   | $\chi^2 = 7,2$ ,<br>$p < 0,05$                        |
| Віддаленні метастази, n=33            |                      | 15 (75%)             | 18 (90%)            | $p < 0,05$  |
| Місцевий та метастази, n=2            |                      | 0                    | 2 (5%)              |   |
| Ад'ювантна терапія                    |                      | 18 (90%)             | 11 (55%)            | $p < 0,05$  |

**Обговорення результатів дослідження.** В це дослідження входили випадки КРР за критеріями агресивності клінічної поведінки пухлини, а саме появи рецидиву та генералізації пухлинного процесу, що є причиною смерті при урахуванні приналежності первинної пухлини до II-III стадії та рівня інвазії T3.

Цей матеріал є достатньо цікавим, перш за все, з точки зору практичної значущості, адже хірургічно видалені КРР з рівнем інвазії T3 без метастазів у внутрішні органи є випадками, що часто зустрічаються в клінічній практиці, проте водночас випадки рецидивування цих пухлин з летальним наслідком саме від прогресії пухлинного процесу не є достатньо розповсюдженими та можливість прослідкувати ці випадки стає важкою задачею. Так, за даними нашого попереднього дослідження [12], аналізу 6635 аутопсій, що проводились у централізованому патологоанатомічному відділенні МКБЛ№17, встановлено, що смерть від КРР наставала у 4,83%, серед них рецидивування КРР була у 19,0% випадків, серед причин смерті генералізація пухлинного процесу зустрічалась лише в 27,1% випадків, тоді як найчастіше смерть від КРР наставала від місцевих ускладнень пухлинного процесу, а саме від перфорції пухлини, кишкової непрохідності тощо.

У літературі наведені дані досліджень впливу окремих клініко-морфологічних критеріїв на ризик рецидивування та летального наслідку. Так, поява рецидиву впродовж перших 2 років після видалення пухлини асоціюється з більш агресивним перебігом захворювання, метастазуванням у лімфатичні вузли N2, інтравакулярною інвазією [2, 3], а також із числом видалених лімфатичних вузлів, периневральною інвазією, віком пацієнтів >60 років [3]. Своєю чергою,

рецидивування в термін перших 2 років є несприятливим фактором прогнозу летального наслідку [2]. За даними окремих авторів, загальна виживаність знижується з 92% до 35% при наявності метастазів у лімфатичні вузли та до 19% при N2 – ураженні більш ніж 4 регіонарних лімфатичних вузлів [6].

Глибина інвазії є одним із вагомих факторів прогнозу. Проростання серозного шару є значущим прогностичним критерієм рецидивування та летального наслідку. Так 5-річна виживаність при проростанні пухлиною становила 16%, та 44% без її залучення [5]. Водночас наведені суперечливі дані щодо прогностичного значення проростання серозного шару кишкової стінки – так, за даними Shah Zeb Khan et al. [3], проростання пухлиною серозного шару порівняно з рівнем інвазії в межах навколокишкової жирової клітковини не є критерієм рецидивування. За даними S Roopakala et al. [6], 3-річна виживаність хворих на КРР залежала від проростання серозного шару, розміру пухлини більш, ніж 5 см, муцинозного гістотипу, диференціювання, периневральної інвазії, інтравакулярної інвазії, залучення лімфатичних вузлів, проте ціла низка ознак КРР, серед яких вік, стать пацієнтів, локалізація пухлини, призначена ад'ювантна терапія тощо, не мали впливу на 3-річну виживаність [6]. Проте за даними Tomoki Yamano et al. [13], серед КРР III стадії показник виживаності після рецидивування залежав, окрім таких безумовно значущих факторів, як глибини інвазії та статусу лімфатичних вузлів, також від віку пацієнтів, гістологічного типу пухлини, інвазії лімфатичних вузлів, периневральної інвазії, ад'ювантної терапії. Суперечливим щодо прогностичного значення клінічного перебігу КРР можна також вважати



диференціювання пухлини G3 в порівнянні з G2, появу локального рецидиву, венозну та лімфоваскулярну інвазію, термін появи рецидиву, лікування після рецидивування [3, 13].

Деякі протиріччя щодо прогностичної значимості окремих факторів є цілком допустимим і можуть бути обумовлені гетерогенністю досліджених випадків. В нашому дослідженні для уникнення впливу на клінічний перебіг таких значущих факторів, як стадія захворювання та диференціювання пухлини, були обрані випадки T3N0-2M0 та з однаковим розподілом числа випадків пухлин за диференціюванням (G) серед груп дослідження. Виявлено, що такі суперечливі щодо прогнозу рецидивування критерії, як розмір пухлини, перинеуральна інвазія, старший вік пацієнтів та чоловіча стать є більш притаманними до рецидивуючих КРР, проте не можуть бути враховані як незалежні критерії прогнозу у зв'язку з відсутністю статистично значущої залежності між групами дослідження за кожним із цих показників.

Відповідно розглянуто вплив окремих клініко-морфологічних факторів на летальний наслідок саме від генералізації пухлини, а не від місцевих її ускладнень чи смерті від не пов'язаних з КРР захворювань.

#### Висновки:

При дослідженні прогностичних критеріїв рецидивування та летального наслідку первинних КРР II-III стадії та рівнем інвазії T3 за системою TNM виявлено:

1. До факторів ризику рецидивування відносяться: наявність метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах, васкулярна інвазія, мала відстань від краю резекції, відсутність ад'ювантної хіміотерапії після видалення пухлини;
2. Серед хворих з рецидивуванням КРР летальний наслідок від прогресії пухлинного процесу асоціюється з метастазуванням у регіонарні лімфатичні вузли в оперативному видаленому матеріалі первинної пухлини, відсутністю ад'ювантної хіміотерапії, раннім терміном появи рецидиву, комбінацією місцевого та віддаленого рецидивування.
3. Із урахуванням досліджених критеріїв рецидивування та летального наслідку КРР II-III стадії, T3 слід вважати доцільним у морфологічному заключенні вказувати васкулярну інвазію, при її наявності, під час оперативного видалення пухлини враховувати значущість відстані пухлини до країв резекції, задля індивідуалізованого підходу до лікування пацієнтів враховувати термін появи рецидиву та доцільність ад'ювантної терапії.

#### References:

1. Argiles G, Taberero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2020; Oct, 31(10):1291-1305.
2. Fedorenko ZP, Gulak LO, Mikhailovich YY, Gorokh L, Ryzhov AY, Sumkina OV, et al. Rak v Ukraini, 2017 - 2018. *Zahvoryuvanist, smertnist, pokazniki diyalnosti onkologichnoi sluzhbi [Cancer in Ukraine, 2017-2018. Morbidity, mortality, indicators of the oncology service activity]. Bull Natl Cancer Register.* Kiev. 2020; 21:101. Available from: [http://ncru.inf.ua/publications/BULL\\_20/index.htm](http://ncru.inf.ua/publications/BULL_20/index.htm).
3. Feeney G, Sehgal R, Sheehan M, Hogan A, Regan M, Joyce M, et al. Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer management. *World J Gastroenterol.* 2019; Sep, 7; 25(33):4850-4869.
4. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al. ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017; 28:IV22-IV40.
5. Hoshino N, Hasegawa S, Hida K, Kawada K, Ganeko R, Sugihara K, et al. Nomogram for predicting recurrence in stage II colorectal cancer. *Acta Oncol.* 2016; Dec, 55(12):1414-1417.
6. Jong Pil Ryuk, Gyu-Seog Choi, Jun Seok Park, Hye Jin Kim, Soo Yeun Park, Ghil Suk Yoon, et al. Predictive factors and the prognosis of recurrence of colorectal cancer within 2 years after curative resection. *Annals of Surgical Treatment and Research.* 2014; 86(3):143-151.
7. Karanikolic A, Golubovic I, Radojkovic M, Pavlovic M, Sokolovic D, Kovacevic P. Comparison of recurrence patterns of colorectal cancer in laparoscopic and open surgery groups of patients: A meta-analysis. *J. BUON.* 2018; 23:302-311.
8. Khan SZ, Fatima I. Early post-operative recurrences for colon cancer: Results from a Pakistani rural cohort. *J Taibah Univ Med Sc.* 2020; 15(3):232-237.
9. Li K, Luo H, Huang L, Hung L, Hui L, Xiao Z. Microsatellite instability: a review of what the oncologist should know. *Cancer Cell Int.* 2020; 20(16):1-13.
10. Newland RC, Dent OF, Lyttle MN, Chapuis PH, Bokey EL. Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases. A multivariate analysis of 579 patients. *Cancer.* 1994; 73:2076-82.
11. Nozawa H, Kawai K, Hata K, Tanaka T, Nishikawa T, Otani K, et al. High-risk Stage II Colorectal Cancers Carry an Equivalent Risk of Peritoneal Recurrence to Stage III. *In Vivo.* 2018; Sep-Oct, 32(5):1235-1240.
12. Osterman E, Hammarström K, Imam I, Osterlund E, Sjöblom T, Glimelius B. Recurrence Risk after Radical Colorectal Cancer Surgery-Less Than before, But How High Is It? *Cancers (Basel).* 2020; Nov, 9; 12(11):3308.
13. Patel SA, Chen YH, Hornick JL, Catalano P, Nowak JA, Zukerberg LR, et al. Early-stage rectal cancer: clinical and pathologic prognostic markers of time to local recurrence and overall survival after resection. *Dis Colon Rectum.* 2014; Apr, 57(4):449-59.
14. Poornakala S, Prema NS. A study of morphological prognostic factors in colorectal cancer and survival analysis. *Indian J Pathol Microbiol.* 2019; 62:36-42.
15. Provenzale D, Ness RP, Lior X, Wess JM, Keller SG, Dwyer MA, et al. NCCN Guidelines Insights: Colorectal Cancer Screening, Version 2.2020. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020; 18(10):838-81.
16. Salem ME, Yin J, Goldberg RM, Pederson LD, Wolmark N, Alberts SR, et al. Evaluation of the change of outcomes over a 10-year period in patients with stage III colon cancer: pooled analysis of 6501 patients treated with fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in the ACCENT database. *Ann. Oncol.* 2020; 31:480-486.

17. Shaakir H, Paul R, Rodney WE, Gene F, Moses R, Dulabh M, et al. Microsatellite Instability (MSI) as an Independent Predictor of Pathologic Complete Response (PCR) in Locally Advanced Rectal Cancer. *Annals of Surgery*. 2020; 271(4):716-723.
18. Srdjan M, Jadranka A, Ivan D, Branimir Z, Daniela B, Petar S, et al. Microsatellite instability & survival in patients with stage II/III colorectal carcinoma. *Indian J Med Res*. 2016; 143(1):104-111.
19. Vogel JD, Eskicioglu C, Weiser MR, Feingold DL, Steele SR. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Colon Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2017; Oct, 60(10):999-1017.
20. Walasek T, Reinfuss M, Kurzynski M, Pluta EP, Mitu JW. Brain metastasis from colorectal carcinoma. Clinical picture, treatment and prognosis. *Oncology and radiotherapy*. 2018; 2(44):011-016.
21. Walker AS, Johnson EK, Maykel JA, Stojadinovic A, Nissan A, Brucher B, et al. Future Directions for the Early Detection of Colorectal Cancer Recurrence. *Journal of Cancer*. 2014; 5:272-280.
22. Watanabe T, Muro K, Ajioka Y, Hashiguchi Y, Ito Y, Saito Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2018; 23:1-34.
23. Zheng Wang, Xiangyu Wang, Ze Zhang, Xuan Wang, Mo Chen, Lu Lu, et al. Association between Primary Tumor Location and Prognostic Survival in Synchronous Colorectal Liver Metastases after Surgical Treatment: A Retrospective Analysis of SEER Data. *Journal of cancer*. 2019; 10(7):1593-1600.
24. Yakovtsova II, Yakimenko AS, Ivakhno IV, Danyliuk SV, Dolgaya OV, Chertenko TM. Analysis of mortality of patients with colorectal cancer in Kharkiv's multidisciplinary hospitals. *Clinical Oncology*. 2020; 10, 3(39):1-4.
25. Yamano T, Yamauchi S, Tsukamoto R, Nodal M, Kobayashi M, Hamanaka M, et al. Evaluation of appropriate follow-up after curative surgery for patients with colorectal cancer using time to recurrence and survival after recurrence: a retrospective multicenter study. *OncoTarget*. 2018; 9(39):25474-25490.

УДК 616.34/.35-006.6-076-091.8

#### ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ РЕЦИДИВИРОВАНИЯ И ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА ПАЦИЕНТОВ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

И.И. Яковцова<sup>1</sup>, Е.С. Проценко<sup>2</sup>, А.С. Якименко<sup>2</sup>,  
И.В. Ивахно<sup>1</sup><sup>1</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования, кафедра патологической анатомии, г. Харьков, Украина,  
ORCID ID: 0000-0002-1027-9215,ORCID ID: 0000-0002-5229-0068,  
e-mail: docpathomorph@gmail.com,<sup>2</sup>Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина,кафедра общей и клинической патологии,  
г. Харьков, Украина,  
ORCID ID: 0000-0001-6998-9783,  
ORCID ID: 0000-0002-2736-4117

**Резюме.** В структуре смертности от злокачественных новообразований (ЗН) колоректальный рак (КРР) занимает 2 место после ЗН дыхательной системы. Рецидивирование КРР возникает в 30-40% случаев и может характеризоваться быстрой генерализацией опухолевого процесса.

**Цель исследования:** поиск прогностических критериев рецидивирования и летального исхода КРР по данным морфологического исследования оперативно выделенного материала и аутопсии.

**Материалы и методы.** Были выбраны случаи КРР III стадии, T3 по системе TNM. Сформированы группы исследования: I – первичные КРР, что не рецидивировали, II – КРР с появлением рецидива в течение 5 лет без летального исхода (IIA), с летальным исходом (IIB).

**Результаты исследования.** Местное рецидивирование было в 12,5% случаев, в 82,5% рецидивы были представлены метастазами во внутренние органы, в 5% случаев рецидивы были одновременно местными и с метастазами во внутренние органы. В 70,0% рецидивы были в первые 2 года. Обнаружена статистически значимая зависимость ( $p < 0,05$ ) между принадлежностью КРР к II группе исследования и наличием следующих критериев: метастазов в регионарные лимфатические узлы, васкулярной инвазии, малого расстояния от края резекции, отсутствия адьювантной химиотерапии, которые свидетельствует о прогностическом значении этих факторов рецидивирования КРР после удаления опухоли. При исследовании II группы рецидивирующих КРР летальный исход от прогрессии опухолевого процесса ассоциировался с метастазированием в регионарные лимфатические узлы ( $p < 0,05$ ), отсутствием адьювантной химиотерапии ( $p < 0,05$ ), ранним сроком появления рецидива ( $p < 0,03$ ).

**Выводы:** при исследовании первичных КРР III стадии с уровнем инвазии T3 обнаружены прогностические критерии рецидивирования и летального исхода, которые рекомендовано учитывать для индивидуализованного подхода к лечению пациентов.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, рецидивирование, прогностические критерии.

UDC 616.34/.35-006.6-076-091.8

#### PROGNOSTIC CRITERIA OF RECURRENCE AND FATAL OUTCOME OF PATIENTS WITH COLORECTAL CARCINOMA

I.I. Yakovtsova<sup>1</sup>, O.S. Protsenko<sup>2</sup>, A.S. Yakimenko<sup>2</sup>,  
I.V. Ivakhno<sup>1</sup><sup>1</sup>Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Department of pathology, Kharkiv, Ukraine,  
ORCID ID: 0000-0002-1027-9215,  
ORCID ID: 0000-0002-5229-0068,

e-mail: docpathomorph@gmail.com,  
<sup>2</sup>V.N. Karazin Kharkiv National University, Department  
of common and clinical pathology, Kharkiv, Ukraine,  
ORCID ID: 0000-0001-6998-9783,  
ORCID ID: 0000-0002-2736-4117

**Abstract.** Colorectal cancer (CRC) is the second leading cause of mortality among cancers. Among men in Ukraine at 2018, the mortality rate for CRC was 13,2% following after cancers of lung, and among women - 15.3% following after cancers of breast. The recurrences of CRC appear in 30-40% of cases and might be characterized by rapid generalization of tumor process. The stage according to TNM system is the strongest predictor of postoperative outcome, also other clinical, histologic, molecular and genetic features may influence prognosis independent of stage. The detection of recurrences at the earliest asymptomatic stage makes it possible to prescribe timely treatment. The individualized approach to the treatment of patients with CRC should also be based on searching for prognostic criteria of disease.

**The aim of this research:** to find the prognostic criteria of recurrence and lethal outcome of CRC according to the data of morphological research of material, which are surgically removed, and autopsy.

**Material and methods.** It was analyzed 321 autopsies and material of CRC after surgical removal, which were done in the pathological anatomy department of Kharkiv City Hospital N17 between January 2010 and September 2020. It was formed two research groups based on histological examination of the primary tumors, observation data, and autopsy records. The group I was formed from primary tumors, which were removed, without recurrences and without fatal outcome during 5 years after surgical removal (n=20). The group II – CRR with recurrences (40 cases), without fatal outcome (IIA) (n=20), and with fatal outcome from generalization of tumor process (IIB)

(n=20). The cases of stage III (by TNM system) with invasion through muscular layer into peri-intestinal fat tissue without growth through serosa and absence of metastases in the visceral organs were selected.

**Results.** Local recurrences were in 12.5% of primary CRC, stage III, T3 (by TNM system). The average time of postoperative recurrence among patients of two groups was 18±8,6 months, recurrences in 70.0% (28/40) were in the first 2 years. Also, recurrences in 82.5% were represented by metastases to visceral organs, recurrences in 5% of cases were both local and with metastases to visceral organs. It was found statistically significant association ( $p<0,05$ ) between CRC which belong to group II of research and presence of such features as: metastasis in regional lymph nodes, vascular invasion, absence of adjuvant therapy, shorter distance to the resection margins, which indicates the prognostic value of these factors for prediction of recurrence after tumor resection. Among recurrent cancers fatal outcome from tumor generalization was associated with: metastasis in regional lymph nodes in the surgically removal of primary tumor material ( $p<0.03$ ), absence of neoadjuvant chemotherapy ( $p<0.05$ ), early recurrence (within 2 years) ( $p<0.05$ ), recurrence with presence of local and distant focuses at the same time ( $p<0.05$ ). We did not find prognostic value for such clinical and pathological features as: age and patients' sex, localization of primary tumor and their size more or less than 5 sm, perineural invasion.

**Conclusions.** As a results of research of primary CRC stage III with T3 level of invasion revealed prognostic criteria for recurrence and fatal outcome, which should be recommended for individualized approach in treatment of patients.

**Keywords:** colorectal cancer, recurrence, prognostic features.

Стаття надійшла в редакцію 03.02.2021 р.