

## ФАКТОРИ ПРОГНОЗУВАННЯ ТРИВАЛОСТІ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА МЕТАСТАТИЧНИЙ КОЛОРЕКТАЛЬНИЙ РАК ЗА СИНХРОННОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ

О. О. Колесник, А. А. Бурлака, А. В. Лукашенко, В. В. Приймак, Ю. О. Жуков,  
Д. Е. Махмудов, М. О. Волк, І. Б. Щепотін

Національний інститут раку, м. Київ

## PREDICTING FACTORS OF THE LIFE SPAN IN PATIENTS, SUFFERING METASTATIC COLORECTAL CANCER AND SYNCHRONOUS HEPATIC AFFECTION AFTER SURGICAL TREATMENT

O. O. Kolesnik, A. A. Burlaka, A. V. Lukashenko, V. V. Pryimak, Yu. O. Zhukov,  
D. E. Makhmudov, M. O. Volk, I. B. Shchepotin

**Д**искусія щодо доцільності резекції первинної пухлини товстого кишечника та синхронних метастазів у печінці при сМ—КРР триває з 80—х років минулого століття. Обговорюється алгоритм лікування таких хворих, зокрема, ефективність і безпека одномоментної резекції первинної пухлини та віддалених синхронних метастазів. У провідних хірургічних центрах аналізують вартість того чи іншого хірургічного підходу, тривалість соціальної адаптації пацієнтів та багато інших параметрів.

В останнє десятиріччя у більшості хворих виконували двохетапну резекцію первинної пухлини та віддалених синхронних метастазів у печінці [1 — 3]. Перевагою такого хірургічного підходу вважають можливість відбирати пацієнтів для резекції метастазів у печінці, оскільки у деяких з них після видалення первинної пухлини відзначають прогресування хвороби на тлі проведення поліхіміотерапії (ПХТ).

Тому загальноприйняте хірургічне лікування хворих з приводу сМ—КРР передбачає виконання двохетапної резекції [4]. Проте, сучасні підходи до хірургічної тактики при сМ—КРР почали змінюватись. Еволюція хірургічних та анестезіологічних технологій, розробка більш ефективних і безпечних таргетних препаратів сприяли перегля-

### Реферат

Проаналізовані результати лікування 125 хворих з приводу метастатичного ураження печінки при колоректальному раку (сМ—КРР) (pT1—4N0—2M1 — при раку ободової кишки — РОК та pT1—3N0—2M1 — при раку прямої кишки — РПК), яким виконане одномоментне (I група) чи двохетапне (II група) хірургічне втручання за період з 2008 по 2015 р. При ураженні 4 регіонарних лімфатичних вузлів і більше (pN2) віддалені результати гірші, ніж при pN1 чи pN0, незалежно від хірургічного підходу. У 48 (38,4%) хворих за наявності одного синдромного метастатичного вогнища у печінці показники загального 3— та 5—річного кумулятивного виживання найкращі, ніж в інших групах — відповідно 82 і 63% (p=0,001); при ураженні однієї частки — 68 і 49%, двох часток — 23 і 0%, незалежно від способу хірургічного лікування (p<0,001). Встановлені прогностичні чинники, що негативно впливають на показники загального виживання хворих при сМ—КРР: кількість метастатичних вогнищ в печінці 4 і більше, метастатичне ураження двох часток печінки.

**Ключові слова:** метастатичний колоректальний рак; одномоментна та двохетапна резекція; показники виживання; фактори прогнозування.

### Abstract

The results of treatment of 125 patients, suffering metastatic hepatic affection in colorectal cancer (pT1—4N0—2M1 — in colonic cancer and pT1—3N0—2M1 — in cancer recti), to whom in 2008—2015 yrs a one—staged (Group I) or two—staged (Group II) surgical treatment was done. In affection of 4 regional lymph nodes and more (pN2) late results were less favorable, than in pN1 or pN0, not depending from surgical approach choosed. In 48 (38.4%) patients with one syndromal hepatic metastatic focus, the indices of general three—year and five—year cumulative survival were the best, than in other groups — 82 and 63% (p=0.001) accordingly; in monolobar affection — 68 and 49%, and in bilobar — 23 and 0%, not depending from method of surgical treatment (p<0.001) choosed. Predictive factors were established, which impact negatively the indices of general survival in patients, suffering metastatic hepatic affection in colorectal cancer: hepatic metastatic foci number 4 and more, bilobar hepatic metastatic affection.

**Key words:** metastatic colorectal cancer; one—staged and two—staged resection; survival indices; predicting factors.

ду стандартів хірургічного лікування сМ—КРР. В останні роки відзначають покращення віддалених результатів лікування таких хворих після одномоментної резекції первинної пухлини та метастазів у печінці [5]. Проте, більшість досліджень були ретроспективними, проведені без

застосування сучасних хірургічних технологій, тому безпосередні та віддалені результати одномоментної резекції з приводу сМ—КРР недостатньо вивчені.

Сьогодні бракує достовірних даних про віддалені результати хірургічного лікування хворих з приводу

сМ—КРР, яким здійснено одномоментну чи етапну резекцію первинної пухлини та печінки з приводу метастатичної хвороби. Більшість опублікованих в останні роки мета—аналізів і досліджень кореляційного зв'язку незалежних прогностичних чинників перебігу захворювання та ускладнень хірургічного лікування хворих з приводу сМ—КРР обмежені у своїх висновках [6]. Це можна пояснити гетерогенністю критеріїв і варіантів мульти-modalного лікування таких хворих, немає чітких факторів прогнозування безпосередніх і віддалених результатів хірургічного лікування хворих з приводу сМ—КРР. Тому вважали за необхідне проведення дослідження з метою об'єктивного аналізу прогностичних чинників виживання хворих при сМ—КРР після резекції печінки.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчені результати лікування 125 хворих з приводу сМ—КРР (рТ1—4N0—2M1 — при РОК, рТ1—3N0—2M1 — при РПК), яким здійснено одномоментне — у 62 (I група) чи двохетапне — у 63 (II група) хірургічне втручання за період з 2008 по 2015 р. на базі Науково—дослідного відділення пухлин органів черевної порожнини та заочеревинного простору. Дослідження проспективне, одноцентрове, рандомізоване.

Всім хворим проводили ПХТ сумарно по 6 курсів в режимі FOL-FOX—6. Хворим при РПК проводили передопераційну променеви терапію на ділянку первинної пухлини прямої кишки (2,0 Гр × 15).

При прогресуванні захворювання на тлі проведення ПХТ резекцію печінки пацієнтам II групи не виконували. Протоколи хірургічного втручання на товстій кишці та печінці наведені у попередніх публікаціях [7, 8].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Чоловіків було 71 (56,8%), жінок — 54 (43,2%). Вік пацієнтів від 27 до 73 років, у середньому (55 ± 0,43) року. Групи не різнилися за віком пацієнтів (p=0,85) та статтю: в I та II

групах чоловіків було відповідно 36 (58,1%) і 35 (55,5%), жінок — 26 (41,9%) і 28 (44,4%) (p=0,85). У I групі вік чоловіків становив у середньому (55,5 ± 0,76) року, жінок — (58,5 ± 0,88) року; у II групі — відповідно (55,8 ± 0,77) і (54 ± 0,19) року.

Групи репрезентативні за поширенням онкологічного процесу. В усіх пацієнтів діагностоване захворювання IV стадії, у більшості з них первинна пухлина інфільтрувала субсерозну оболонку стінки кишечника без інвазії суміжних органів чи структур (T3) — відповідно у 29 (46,7%) та 30 (44,7%) хворих (p=0,87) чи поширювалась за межі серозної оболонки кишечника (T4) — у 24 (38,7%) та 27 (42,8%) хворих (p=0,76). Первинні пухлини T1—2 виявлені у 9 (14,6%) хворих I групи та 6 (9,5%) — II групи (p=0,77). В I групі ураження регіонарних лімфатичних вузлів (pN1, pN2) відзначене відповідно у 24 (38,7%) і 6 (9,5%) пацієнтів, у II групі — у 29 (46,7%) хворих (p=0,55) та 10 (15,8%) (p=0,72).

Після проведення ПХТ прогресування хвороби спостерігали у 19 (30,6) пацієнтів I групи, у II групі — після резекції товстого кишечника та неoad'ювантної ПХТ у 15 (23,8%). Проте, в II групі прогресування захворювання на тлі проведення ад'ювантної ПХТ відзначали достовірніше — у 2 (3,2%) пацієнтів (p < 0,001).

Таким чином, повне завершення запланованого хірургічного лікування відзначене в усіх пацієнтів I групи та 48 (76,2%) — II групи (p < 0,001).

Велика резекція печінки (видалення 3 сегментів і більше), здійснена у 23 (37,2%) хворих I групи та 29 (60,4%) — II групи (p=0,03). При попарному порівнянні за типом оперативного втручання відмінності між групами не виявлені. Зокрема, в II групі частіше виконували нестандартну трисегментектомію — у 5 (10,4%), у I групі — у 3 (4,8%) хворих (p=0,3). В II групі у 2 (4,2%) хворих здійснено резекцію двох центральних секцій печінки (мезогепатектомія), в I групі такі операції не виконували (p=0,1); розширена правобічна гемігепатектомія виконана у

10 (16,2%) хворих I групи та у 15 (31,3%) — II групи (p=0,06).

На момент проведення дослідження показники загального 5—річного кумулятивного виживання хворих на сМ—КРР, яким здійснено R0—резекцію первинної пухлини та синхронних метастазів у печінці, становили у I групі — 42%, у II групі — 35% (p=0,73).

При оцінці прогностичного значення локалізації первинної пухлини встановлено, що показники загального виживання хворих не залежали від хірургічного підходу за наявності РОК; у хворих при сМ—РПК встановлено достовірну різницю показників загального кумулятивного 3—річного виживання при сМ—РПК, у II групі цей показник становив 40,0%, у I групі — 61,9% (p<0,001). Отримані результати відповідають референтним світовим показникам. За даними клініки Mayo, комбінована резекція з приводу сМ—РПК є безпечною, показники загального 1—, 3— та 5—річного виживання становили відповідно 88, 72 та 32% [9].

*Метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів як маркер прогнозу перебігу сМ—КРР.* Встановлено достовірну відмінність показників загального виживання в групах хворих за різного ступеня метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів. У пацієнтів при ураженні 4 регіонарних лімфатичних вузлів і більше (у стадії pN2) віддалені результати гірші, ніж у стадії pN1 чи pN0, незалежно від хірургічного підходу (p<0,001). При попарному порівнянні встановлено, що у пацієнтів без метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів (у стадії pN0) показники загального 3—річного виживання кращі, ніж у стадії pN1 — відповідно 77 і 48% (p=0,002). При ураженні 4 регіонарних лімфатичних вузлів і більше (у стадії pN2) хворі жили 3 роки, показники загального 2—річного виживання у них гірші, ніж у стадії pN1 — відповідно 15 і 87% (p < 0,001).

У стадії pN2 в обох групах пацієнти не жили 3 роки, медіана загального виживання становила 13,1 міс; при метастатичному ураженні мен-

ше 4 регіонарних лімфатичних вузлів (у стадії pN1) — 36,1 міс; за відсутності метастазів (у стадії pN0) — не досягли цього показника.

*Кількість синхронних метастазів як маркер прогнозу при сМ—КРР.* Рандомізовані пацієнти розподілені на 4 підгрупи залежно від кількості синхронних метастатичних вогнищ в печінці (1, 2, 3, 4 і більше) за даними спіральної (СКТ) та/чи магніторезонансної (МРТ) томографії. Показники загального виживання хворих залежно від кількості метастатичних вогнищ у печінці різнилися.

Так, за даними багатогрупового аналізу за Капланом — Мейером встановлено достовірну різницю в групах хворих незалежно від алгоритму хірургічного лікування ( $p < 0,001$ ). У 48 (38,4%) хворих за наявності одного синхронного метастатичного вогнища у печінці показники загального 3— та 5—річного кумулятивного виживання були найкращими у порівнянні з такими в інших підгрупах — відповідно 82 і 63%. У 30 (24%) хворих при виявленні 4 метастатичних вогнищ і більше ці показники були найгірші: 3—річного загального виживання — 29%; 5 років не пережив жодний хворий. За наявності 2 — у 28 (22,4%) хворих чи 3 — у 19 (15,2%) віддалених синхронних метастазів у печінці показники загального 3—річного виживання становили відповідно 34 і 69%.

Отримані нами результати підтверджені даними досліджень за-

рубіжних спеціалізованих центрів. Так, за даними ретроспективного аналізу віддалених результатів хірургічного лікування 187 хворих з приводу сМ—КРР, у 30% з яких виявлене синхронне метастатичне ураження печінки, після одномоментного та двохетапного хірургічного лікування первинної пухлини та віддалених синхронних метастазів показники загального 5—річного виживання становили відповідно 63, 33 та 40% за наявності 1, 2—3 та 4 метастазів і більше [10].

Таким чином, встановлено достовірну ( $p < 0,001$ ) різницю показників загального виживання у пацієнтів з сМ—КРР за наявності 1 та 4 синхронних метастазів у печінці і більше. Такі розбіжності віддалених результатів слід трактувати як незалежний прогностичний чинник під час оцінки перебігу захворювання у пацієнтів з сМ—КРР і використовувати при плануванні лікування у конкретних клінічних ситуаціях.

Проведений порівняльний аналіз віддалених результатів хірургічного лікування пацієнтів залежно від його тактики та кількості віддалених синхронних метастазів у печінці.

У пацієнтів I і II груп показники загального 3—річного виживання становили відповідно 90 і 75% — за наявності 1 синхронного метастазу в печінці ( $p=0,36$ ); за наявності 2 — 3 метастазів — 50 і 42% ( $p=0,37$ ); 4 метастазів і більше — 17 і 28% ( $p=0,77$ ).

За білобарного метастатичного ураження печінки при сМ—КРР відзначений достовірний несприят-

ливий вплив на показники загального виживання ( $p < 0,001$ ). Показники загального 3— та 5—річного виживання за унілобарного ураження становили відповідно 68 і 49%, за білобарного — 23 і 0%, незалежно від способу хірургічного лікування.

Така розбіжність отриманих результатів свідчить про необхідність вдосконалення хірургічного лікування та мультидисциплінарного підходу до лікування пацієнтів за білобарного метастатичного ураження печінки при сМ—КРР. Слід розглядати всі можливі методи та підходи, зокрема, радіочастотну абляцію, кріодеструкцію, трансартеріальну хіміоемболізацію, перев'язування ворітної вени, резекцію за принципом *in situ split*, які найчастіше є єдино можливим способом збільшення тривалості життя хворого.

## ВИСНОВКИ

1. Резекція печінки при сМ—КРР є єдиним методом, що дозволяє достовірно поліпшити показники загального виживання хворих, незалежно від застосованої хірургічної тактики.

2. Встановлені прогностичні фактори, що негативно впливають на показники загального виживання хворих при сМ—КРР: кількість метастатичних вогнищ в печінці 4 і більше, метастатичне ураження регіонарних до первинної пухлини лімфатичних вузлів, білобарне метастатичне ураження печінки.

## ЛІТЕРАТУРА

- Hillingso J. G. Staged or simultaneous resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer—a systematic review / J. G. Hillingso, P. Wille—Jorgensen // *Colorect. Dis.* — 2009. — Vol. 11, N 1. — P. 3 — 10.
- Hopt U. T. Timing of resection in patients with colorectal carcinoma and synchronous liver metastases / U. T. Hopt, O. Drognitz, H. Neeff // *Zbl. Chir.* — 2009. — Bd. 134, H. 5. — S. 425 — 429.
- Grundmann R. T. Diagnosis and treatment of colorectal liver metastases — workflow / R. T. Grundmann // *Ibid.* — 2008. — Bd. 133, H. 3. — S. 267 — 284.
- Reddy S. K. Synchronous colorectal liver metastases: is it time to reconsider traditional paradigms of management? / S. K. Reddy, A. S. Barbas, B. M. Clary // *Ann. Surg. Oncol.* — 2009. — Vol. 16, N 9. — P. 2395 — 2410.
- Outcomes of simultaneous resections for patients with synchronous colorectal liver metastases / A. A. Slessler, M. Chand, R. Goldin [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2013. — Vol. 39, N 12. — P. 1384 — 1393.
- Prognostic factors associated with resectable pulmonary metastases from colorectal cancer / A. Munoz Llarena, S. Carrera Revilla, A. Gil—Negrete Laborda [et al.] // *Arch. Bronconeumol.* — 2007. — Vol. 43, N 6. — P. 309 — 316.
- Хірургическое лечение метастатического рака прямой кишки с синхронным поражением печени / И. Б. Щепотин, Е. А. Колесник, А. В. Лукашенко [та ін.] // *Клин. онкология.* — 2014. — № 1 (13). — С. 6 — 11.
- Поєднання *in-situ* розділення печінки та лігування ворітної вени у хворих на колоректальний рак з метастатичним ураженням печінки / І. Б. Щепотін, О. О. Колеснік, А. В. Лукашенко [та ін.] // *Клін. хірургія.* — 2014. — № 11. — С. 8 — 13.
- Synchronous rectal and hepatic resection of rectal metastatic disease / S. Y. Boostrom, L. T. Vassiliki, D. M. Nagorney [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* — 2011. — Vol. 15. — P. 1583 — 1588.
- Selection criteria for simultaneous resection in patients with synchronous liver metastasis / M. Minagawa, J. Yamamoto, S. Miwa [et al.] // *Arch. Surg.* — 2006. — Vol. 141. — P. 168 — 176.