

## Досвід резекцій печінки у хворих на метастатичний колоректальний рак

Національний інститут раку

Науково-дослідне відділення пухлин органів черевної порожнини та заочеревинного простору

О.О. Колеснік, А.А. Бурлака, А.В. Лукашенко, В.В. Приймак, М.О. Волк,  
Ю.О. Жуков

**Ключові слова:** метастатичний колоректальний рак, in-situ split, двоетапні резекції печінки

### Вступ

За даними Національного канцер-реєстру, в Україні КРР посідає 3–4 місце в структурі смертності від злоякісних новоутворень<sup>[1]</sup>. Найчастіше органами-мішенями метастатичного ураження при КРР є печінка та легені. В 50% хворих на КРР виявляють метастази в печінці, в 1/3 випадків метастази в печінку є синхронними з первинною пухлиною. Згідно даних світових статистичних відомств, 80-90% хворих із IV стадією КРР мають нерезектабельні форми метастатичного ураження печінки<sup>[2]</sup>. Медіана виживаності у таких хворих без хірургічного лікування перебуває в межах 6 - 12 місяців, застосування сучасної хіміотерапії може підвищити виживаність хворих до 19 місяців. Активний розвиток гепатобілярної хірургії дозволив суттєво розширити показання до хірургічного лікування при метастатичному колоректальному раку (МКРР). Впродовж останніх 20 років було проведено суттєвий перегляд критеріїв резектабельності печінки при метастатичному ураженні<sup>[3]</sup>. На сьогодні такі критерії як кількість метастазів в печінці, наявність позапеченкового ураження, необхідність резекції крупних судин та суміжних органів є відносними обмеженнями в плануванні хірургічного лікування. Основною проблемою печінкової хірургії даної когорти є брак залишкової паренхіми печінки при численних білобарних метастазах. Гостра печінкова недостатність залишається одним із найбільших ризиків розвитку ускладнення та смертність в ранньому післяопераційному періоді при розширених (великих) гемігепатектоміях<sup>[4]</sup>. Однак, певні хірургічні успіхи були досягнуті і в даній категорії хворих шляхом впровадження методик двоетапних

резекцій печінки, а також застосування методів прискорення гіпертрофії залишкової паренхіми печінки. Таким чином, безпосередні та віддалені результати хірургічного лікування хворих із обширними ураженнями печінки є найбільш дискусійним питанням. А запропоновані новітні методики, потребують застосування ресурсів наукових розробок, досвіду хірургів та онкологів з метою оптимізації хірургічного лікування в умовах двоетапних резекцій мКРР [5].

### **Матеріал та методи**

Матеріали досліджень базуються на вивченні результатів лікування 126 хворих на сМ-КРР ( $pT_{1-4}N_{0-2}M_1$  при раку ободової кишки та  $pT_{1-3}N_{0-2}M_1$  при раку прямої кишки), яким виконано одномоментне (група I) чи двоетапне (група II) хірургічне лікування за період із 2008 по 2015 рр. на базі науково-дослідного відділення пухлин органів черевної порожнини та заочеревинного простору Національного інституту раку. Дана робота носить характер проспективного одноцентрового рандомізованого дослідження. Всі оперативні втручання були виконані на базі науково-дослідного відділення пухлин органів черевної порожнини та заочеревинного простору Національного інституту раку.

В групах порівняння всі хворі отримували сумарно 6 курсів поліхіміотерапії в режимі FOLFOX-6. Хворим на рак прямої кишки проводили передопераційну променевою терапією на область первинної пухлини прямої кишки (2,0 Гр x 15). У випадку прогресування захворювання на фоні проведення хіміотерапії, резекцію печінки пацієнтам групи II не виконували.

Протоколи хірургічного лікування на товстій кишці та печінці описані нами в попередніх публікаціях [6,7].

### **Результати та їх обговорення**

*Порівняння ефективності одномоментного та двоетапного хірургічного підходів при сМ-КРР*

Серед 125 пацієнтів, що включені в дослідження, чоловіки склали 71 (56,8%) та жінки 54 (43,2%). Середній вік контингенту склав  $55 \pm 0,43$  років та коливався в діапазоні від 27 до 73 років. Групи порівняння не мали статистично значущої різниці за віковим показником ( $p=0,85$ ). Групи також не відрізнялись за статевим розподілом, де чоловіки склали 36 (58,1%) та 35 (55,5%), а жінки 26 (41,9%) і 28 (44,4%) в I та II групах відповідно ( $p=0,85$ ). Розподіл хворих в досліджуваних групах за статтю та віком представлено в Таблиці 1.

Середній вік серед чоловіків склав  $55,5 \pm 0,76$  та  $55,8 \pm 0,77$ , тоді як серед жінок цей показник перебував в межах  $58,5 \pm 0,88$  і  $54 \pm 0,19$  відповідно для груп I та II.

Групи порівняння були репрезентативні за поширеністю онкологічного процесу. Всі хворі на сМ-КРР мали IV стадію захворювання, у більшості пацієнтів первинні пухлини інфільтрували субсерозну оболонку стінки кишківника без інвазії у суміжні органи чи структури (T3) – 29 (46,7%) та 30 (44,7%), ( $p=0,87$ ) чи поширювались за межі серозної оболонки кишківника (T4) – 24 (38,7%) та 27 (42,8%), відповідно для груп I та II ( $p = 0,76$ ). Тоді як первинні пухлини T1-2 виявили у 9 (14,6%) та 6 (9,5%) в групах I та II відповідно ( $p = 0,77$ ). В групі I враження регіонарних лімфатичних вузлів (pN1 та pN2) було зареєстровано відповідно у 24 (38,7%) та 6 (9,5%) пацієнтів. Такі показники статистично не відрізнялись від групи II - 29 (46,7%) та 10 (15,8%) відповідно для pN1 ( $p = 0,55$ ) та pN2 ( $p = 0,72$ ).

Під час проходження хіміотерапії у пацієнтів було зареєстровано прогресування хвороби. Зокрема в групі I 19 (30,6) хворих, в групі II відмічалась подібна тенденція до прогресування хвороби у хворих, які перенесли резекцію товстого кишківника та проходили нПХТ ( $n = 15$  (23,8%)). Однак в групі II прогресування на фоні проведення аПХТ відмічалась достовірно рідше, у 2-х (3,2%) пацієнтів ( $p < 0,001$ ). Таким чином в групі I та II зареєстровано достовірну різницю за показником повного завершення запланованого хірургічного лікування, 62 (100%) та 48 (76,2%) відповідно ( $p < 0,001$ ).

Аналіз хірургічного лікування в групах виявив достовірну різницю за кількістю виконаних “великих” резекції печінки (видалення  $\geq 3$  сегментів), 23(37,2%) та 29 (60,4%) відповідно в групах I та II ( $p=0,03$ ). Однак попарне порівняння за типом оперативного втручання не виявило відмінностей між групами. Зокрема в групі II було виконано більше нестандартних трисегментектомій 5 (10,4%), тоді як в групі I - 3 (4,8%),  $p=0,3$ . Також в групі двоетапних резекцій виконали 2 (4,2%) резекції 2-х центральних секцій (мезогепатектомії), тоді як в групі I таких операцій не було виконано взагалі  $p = 0,1$ . Розширені правобічні гемігепатектомії виконувались у 10 (16,2%) та 15 (31,3%) випадках відповідно групи I та II, ( $p = 0,06$ ).

Сумарний рівень післяопераційних ускладнень, зареєстрованих за 30-денний період склав 30,6 % та 25 % у хворих груп I та II відповідно ( $p = 0,51$ ), (Табл. 1). Варто відзначити, що серед усіх зареєстрованих, найбільш загрозованим ускладненням була недостатність швів товстокишкового анастомозу – у 3-х (4,8 %) випадках I групи, а в групі II не зареєстровано ( $p = 0,12$ ). За шкалою Clavien-Dindo групи I та II не мали достовірної різниці за ступенем тяжкості післяопераційних ускладнень – більшість хворих мали IIIa ступінь ( $p = 0,56$ ).

*Таблиця 1*

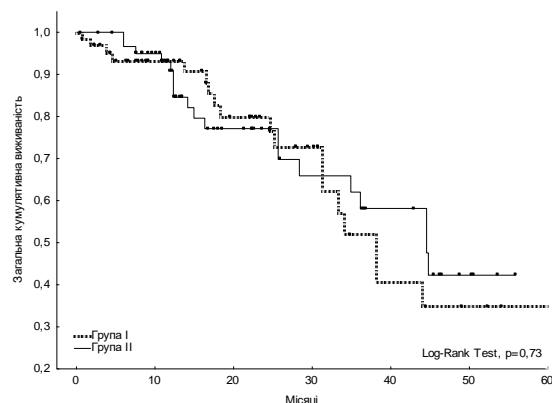
Результати хірургічного лікування хворих із сМ-КРР, які отримували комбіновані (група I) та двоетапні (група II) резекції колоректального раку та синхронних метастазів у печінці (категоріальні змінні представлені із відповідними відсотковими значеннями)

Показник	Всього хворих (n = 110)		Група I (n = 62)		Група II (n = 48) <sup>1</sup>		P
	n	%	n	%	n	%	
Статус країв резекції печінки							
R0	106	96,4	59	95,2	47	97,9	0,45
R1	4	3,6	3	4,8	1	2,1	0,45
Усі післяопераційні ускладнення	31	28,2	19	30,6	12	25,0	0,51
Абсцес черевної порожнини чи малого таза	4	3,6	2	3,2	2	4,2	0,8
Недостатність товстокишкового анастомозу	3	2,7	3	4,8	-	-	0,12
Гостра печінкова недостатність	10	9,1	7	11,3	3	6,3	0,36

Рідинні відмежування черевної порожнини чи малого таза	11	10	5	8,1	6	12,5	0,44
Інші	3	2,7	2	3,2	1	2,1	0,7
Післяопераційна летальність	4	3,6	3	4,8	1	2,1	0,45
Рівень післяопераційних ускладнень за шкалою Calvien-Dindo							
Grade II	5	4,5	3	4,8	2	4,2	0,8
Grade IIIa	15	13,6	7	11,3	8	16,7	0,4
Grade IIIb	5	4,5	4	6,5	1	2,1	0,3
Grade IVa	6	5,5	5	8,1	1	2,1	0,2
Grade V (смерть)	4	3,6	3	4,8	1	2,1	0,4

*Примітка.* У II групі враховані результати лікування 48 пацієнтів, які завершили обидва хірургічних етапи.

На момент проведення аналізу нашого дослідження, загальна 5-річна кумулятивна виживаність хворих на сМ-КРР, які R0-резекцію первинної пухлини та синхронних метастазів в печінці склала 42% та 35% відповідно для груп I та II,  $p=0,73$ , (Рис. 1).



Група	Кількість хворих (n)	Загальна кумулятивна виживаність (%)			Медіана (міс.)
		1-річна (%)	3-річна (%)	5-річна (%)	
<b>I</b>	62	93	61	42	44
<b>II</b>	63	92	54	35	38

Рис. 1. Загальна 5-річна кумулятивна виживаність хворих на сМ-КРР в групах I та II (Log-Rank Test  $p = 0,73$ ).

Отже, опрацьовані нами останні наукові праці в світі та Україні, показали, що близько 50% хворих із резектабельними формами колоректального раку мають синхронні віддалені метастази в печінці<sup>[8]</sup>. Класичний підхід із використанням відстроченої резекції печінки після резекції первинної пухлини сМ-КРР з метою застосування тривалої хіміотерапії був поставлений під сумнів через високу гепатотоксичність препаратів платини та іринотекану, які входять до складу режимів ПХТ. До того ж не отримано доказів I рівня про ефективність нПХТ перед резекцією печінки у хворих з резектабельними формами сМ-КРР.

В останні роки, в більшості країн світу прагнуть зменшити витрати на охорону здоров'я, що в свою чергу також здійснює своєрідний тиск та стимул до відмови від традиційного двоетапного підходу хірургічного лікування хворих із резектабельними формами сМ-КРР. Тому на сьогодні вкрай актуальним питанням є оцінка можливості та показань до одномоментних резекцій у хворих із сМ-КРР з метою оптимізації хірургічних алгоритмів лікування та досягнення максимального економічного ефекту. Отримані результати власних досліджень підтверджуються широкомасштабним мета-аналізом останніх років<sup>[9]</sup>, а рівень післяопераційних ускладнень та смертності порівняний з референтними значеннями відомих хірургічних центрів світу<sup>[10, 11, 12]</sup>.

#### *Результати двоетапних резекцій печінки (АРП-ЛВВ)*

АРП-ЛВВ (n=3). Вікова медіана групи АРП-ЛВВ склала 60 р., відповідно. Медіана часового проміжку між хірургічними етапами АРП-ЛВВ склала 10±1 дібт. Характеристика хірургічних втручань хворих із двоетапним резекціями печінки представлена в Таблиці 2. В 2-х клінічних випадках була виконана класична двоетапна резекція АРП-ЛВВ, у 1 випадку - з приводу метастатичного колоректального раку із синхронним ураженням печінки (сМ-КРР) - комбінована резекція сигмовидної кишки із розширеною правобічною гемігепатектомією на Sg 4b.. В жодному клінічному випадку після 1-го та 2-го етапів при АРП-ЛВВ не було зареєстровано гострої печінкової недостатності.

В дослідженні від Schlitt та ін., автори дотримувались 8-10 денного періоду перед виконанням 2-го етапу з видалення враженої долі печінки, а інші дослідники - 7<sup>[5]</sup> чи 12<sup>[9]</sup> діб між етапами резекції. Нами застосовано 9-11 денний період після завершення 1-го та початком 2-го хірургічного етапу резекції печінки. На момент проведення аналізу було успішно виконано 3 АРП-ЛВВ резекцій печінки, в одному клінічному випадку об'єм ЗКП складав (15%) у інших 3-х хворих, цей показник складав  $\geq 30\%$ . Медіана відсоткових часток гіпертрофії у хворих групи АРП-ЛВВ склала 68%, в групі СДР – 56% (p = 0,39). В деяких дослідженнях автори демонструють можливість виконання атипичних

резекцій ЗКП при АРП-ЛВВ з приводу білобарних метастазів<sup>[27]</sup>, однак ми не виконували таких резекцій.

Таблиця 2

### Характеристика хірургічних втручань при АРП-ЛВВ

Пацієнти	Об'єм резекції	Відсоткова частка зкп (%)	Відсоткова частка гіпертрофії зкп	Інтервал між етапами арплпв (доба)
1	Комбінована резекція сигмовидної кишки із правобічною гемігепатектомією, розширеною на Sg 4	30	68	11
2	Розширена правобічна гемігепатектомія на Sg 4	38	54	9
3	Розширена правобічна гемігепатектомія на Sg 4, тотальна каудальна лобектомія (Sg 1)	15	86	10

Проведено аналіз найближчих та віддалених результатів лікування. Медіана спостереження за пацієнтами групи АРП-ЛВВ склала  $10 \pm 2,5$  міс. Нами не зареєстровано смертності в 30 денному післяопераційному періоді та не виявлено ускладнень, які могли загрожувати життю. В групі АРП-ЛВВ в 2-х окремих хворих зареєстровано правобічний реактивний плеврит та рідинне відмежування в зоні резекції печінки, що було ліковано консервативним шляхом. Медіана перебування хворих на стаціонарному лікуванні склала  $25 \pm 5$  та  $26 \pm 11,6$  ліжко-днів відповідно при АРП-ЛВВ та СДР ( $p = 0,6$ ).

На Рис.1 продемонстровано клінічний випадок пацієнтки К. 60 р. яка була госпіталізована із діагнозом: аСг сигмовидної кишки  $pT_4pN_1M_0, G2$  комбіноване лікування (2013 р.), *prolongacio morbi* (*mts hepar Sg 14b, 5-8*); 6 курсів ПХТ (FOLFOX-6, ефект – стабілізація), II клінічна група. За даними волюметрії СКТ та МРТ у хворої були множинні метакронні вогнища в правій долі печінки, один із яких поширювався на Sg 4b, також виявлено метастаз в Sg 1 (Рис. 1А).

Хворій запланували 2-етапну АРП-ЛВВ резекцію печінки, об'єм ЗКП складав близько 15%. Хвора успішно пройшла обидва етапи резекції печінки (Рис. 1В). Об'єм оперативного втручання включав розширену правобічну гемігепатектомію із атиповою резекцією Sg 4b та тотальну каудальну лобектомію (Sg 1). За даними СКТ-волюметрії, на 9-у добу після першого етапу АРП-ЛВВ вдалось досягти 86% гіпертрофії ЗКП (Sg 2,3, культя Sg 4), (Рис. 1).

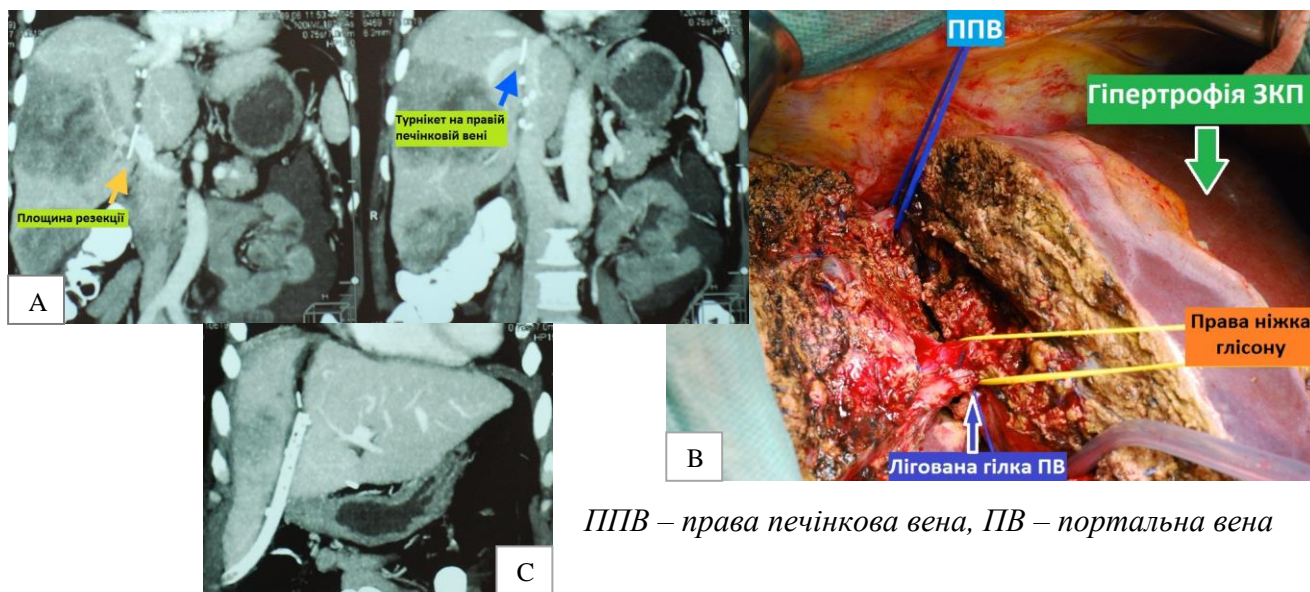


Рис. 1. СКТ хворої К. на 9-ту добу після 1-го етапу АРП-ЛВВ (А). Вигляд операційного поля хворої К. під час 2-го етапу АРП-ЛВВ (розширена правобічна гемігепатектомія на Sg 4, тотальна каудальна лобектомія (Sg 1), (В). Гіпертрофія ЗКП склала 86% від свого початкового об'єму (С).

Отже, хірургічна тактика з використанням АРП-ЛВВ вважається новітньою через те, що її застосування зменшує частку пацієнтів які раніше не підлягали хірургічному лікуванню. Ми переконані, що підвищені ризики, пов'язані із технічною складністю АРП-ЛВВ є допустимими у зв'язку із збільшенням кількості хворих на мКРР, яким виконали видалення метастатичних вогнищ у печінці.



## **Висновки**

Резекція печінки при сМ-КРР залишається єдиним методом, який дозволяє достовірно покращити віддалені результати лікування хворих на мКРР незалежно від хірургічної тактики.

Хірургічна тактика лікування із застосуванням АРП-ЛВВ знижує ризики гострої печінкової недостатності при розширених резекціях печінки у хворих на КРР із білобарним метастатичним ураженням печінки.

## **Список літератури**

- 
- <sup>1</sup> Рак в Україні, 2011-2012. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / І.Б. Щепотін [та ін.] // Бюл. Національного канцер-реєстру України. – К., 2013. – № 14. – 124 с.
- <sup>2</sup> NCCN Guidelines colon cancer. Version 2.2015
- <sup>3</sup> Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: expert consensus statement / R.B. Adams, T.A. Aloia, E. Loyer [et al.] // HPB (Oxford). – 2013. – Vol. 15. – P. 91–103.
- <sup>4</sup> Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) / N.N. Rahbari, O.J. Garden, R. Padbury [et al.] // Surgery. – 2011. – Vol. 149. – P. 713–724.
- <sup>5</sup> In situ liver transection with portal vein ligation for rapid growth of the future liver remnant in two-stage liver resection / W.T. Knoefel, I. Gabor, A. Rehders [et al.] // Br. J. Surg. – 2013. – Vol. 100. – P. 388–394.
- <sup>6</sup> Хирургическое лечение метастатического рака прямой кишки с синхронным поражением печени / И.Б. Щепотин, Е.А. Колесник, А.В. Лукашенко, А.А. Бурлака, В.В. Приймак. // Клини. онкология. – 2014. – № 1 (13). – С. 6–11.
- <sup>7</sup> Поєднання in-situ розділення печінки та лігування ворітної вени у хворих на колоректальний рак з метастатичним ураженням печінки / І.Б. Щепотін, О.О. Колесник, А.В. Лукашенко, А.А. Бурлака, В.В. Приймак, О.В. Ганіч // Клінічна хірургія. – 2014. – № 11. – С. 8–13.
- <sup>8</sup> Minagawa M, Yamamoto, Miwa S, et al. Selection criteria for simultaneous resection in patients with synchronous liver metastasis. Arch Surg 2006; 141:1006–12.
- <sup>9</sup> Srinevas K. Reddy et al. Simultaneous Resections of Colorectal Cancer and Synchronous Liver Metastases: A Multi-institutional Analysis. Annals of Surgical Oncology 14(12):3481–3491 DOI: 10.1245/s10434-007-9522-5
- <sup>10</sup> Thelen A, Jonas S, Benckert C, et al. Simultaneous versus staged liver resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. Int J Colorectal Dis 2007 Feb 21; [Epub ahead of print].
- <sup>11</sup> Adam R. Colorectal cancer with synchronous liver metastases. Br J Surg 2007; 94:129–31.
- <sup>12</sup> Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver: a prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Cancer 1996; 77:1254–62.