

А.А. Бурлака
О.В. Васильєв
В.В. Звірич
О.О. Колеснік

Національний інститут раку
МОЗ України, Київ, Україна

Ключові слова: метастатичне ураження печінки, резекції печінки, виживаність, колоректальний рак, рак молочної залози, рак шлунка, онкогінекологічні злоякісні новоутворення, онкоурологічні злоякісні новоутворення, рак легені, меланома шкіри, саркома м'яких тканин.

ДЕСЯТИРІЧНИЙ ДОСВІД ВИКОНАННЯ РЕЗЕКЦІЙ ПЕЧІНКИ

Мета: вивчення ефективності та безпеки резекцій печінки у пацієнтів онкоурологічного, онкогінекологічного профілю, хворих на рак молочної залози (РМЗ), рак шлунка (РШ), колоректальний рак та зі злоякісними новоутвореннями (ЗН) інших локалізацій, прооперованих з приводу метастатичного ураження печінки в Національному інституті раку. **Об'єкт і методи:** проведено ретроспективний аналіз результатів комбінованого лікування хворих із метастатичним ураженням печінки (631 клінічний випадок) на основі бази даних Національного канцер-реєстру України Національного інституту раку. Найбільшу частку цієї когорти становили пацієнти із метастатичним колоректальним раком (мКРР) — 344 (55%), де у 203 випадках метастатичне ураження мало метакронний характер. Приблизно однакові за кількістю були групи пацієнток онкогінекологічного профілю — 78 (12%), хворих на РМЗ — 72 (11%) та на РШ — 70 (11%). Менші за кількістю групи пацієнтів зі ЗН урологічної зони — 29 (5%) та ЗН інших локалізацій — 38 (6%). **Результати:** більшість тяжких ускладнень було зареєстровано у хворих на мКРР, які перенесли великі резекції печінки, в тому числі при мультивісцеральних та комбінованих оперативних втручаннях. Віддалені результати залежали від гістологічної приналежності тканини метастазів в оперованій печінці. На момент проведення аналізу кумулятивна 5-річна виживаність становила: у хворих зі ЗН урологічної зони — 30%, мКРР — 32%, РМЗ — 37%, ЗН інших локалізацій — 43%, з онкогінекологічною патологією — 51%. **Висновок:** віддалені результати хірургічного лікування залежать від клініко-патологічних даних та гістологічного походження первинної пухлини. За безпосередніми результатами резекцій печінки та даними щодо кумулятивної 5-річної виживаності хірургічне лікування хворих з метастазами «не мКРР» є безпечним та доцільним; має бути розроблена та застосована статистична модель визначення показань до резекцій печінки у таких хворих.

ВСТУП

Результати досліджень у провідних спеціалізованих клініках свідчать про стрімку технологічну та культурну еволюцію хірургічних втручань при лікуванні хворих зі злоякісними новоутвореннями (ЗН) у період із 1978 по 2017 р., що сприяло позитивним змінам показників 5-річної виживаності. Враховуючи, що однією із функцій печінки в системі циркуляції у порталній вені є «фільтрація», цей орган найчастіше стає мішенню для гематогенно-метастазуючих пухлин шлунково-кишкового тракту. Резекції печінки (РП) є нині золотим стандартом у лікуванні хворих на метастатичний колоректальний рак (мКРР), такий підхід дозволив достовірно покращити віддалені результати лікування (5-річна виживаність зростає з 25% у 1980-х роках до 47% — у 2008 р.) [1]. Застосування нових підходів до лікування хворих, які мають метастази в печінці, а також вдосконалення техніки і технологій гепатобіліарної хірургії за умов мультидисциплінарного підходу покращили загальну виживаність оперованих пацієнтів зі ЗН інших локалізацій. Зокрема, дозволяє покращити віддалені результати хірургічне лікування при метастатичному ураженні печінки нейроендокринними пухлинами [2]. РП з приводу метастазів

сарком дає можливість отримати показники виживаності, подібні до таких при мКРР [3]. Водночас результати лікування хворих із метастатичним ураженням печінки ЗН інших органів (рак нирки, сечового міхура, яєчка, матки та придатків, шлунка, стравоходу, тонкої кишки, легені, меланома шкіри) залишаються в більшості невизначеними через відсутність досліджень та стратифікації даних.

Метою нашої роботи є аналіз ефективності та безпеки РП у пацієнтів онкоурологічного, онкогінекологічного профілю, хворих на рак молочної залози (РМЗ), шлунка (РШ) та зі ЗН інших локалізацій, прооперованих з приводу метастатичного ураження печінки в Національному інституті раку.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами проведено ретроспективний аналіз результатів комбінованого лікування пацієнтів онкологічного профілю, що мали в період перебігу захворювання метастатичне ураження печінки, на основі бази даних Національного канцер-реєстру України Національного інституту раку. У дослідження включено пацієнтів (n = 631), яким виконували РП з приводу її метастатичного ураження за період 2010–2017 рр. Усі оперативні втручання були виконані на базі 1-ї клініки Національного інституту

раку. Усі пацієнти дали інформовану згоду на використання їхнього біологічного матеріалу та клінічних даних з науковою метою.

Статистичний аналіз даних проводили за пакетом SPSS Statistics. Нормальність розподілу змінних перевіряли, використовуючи тест Шапіро—Вілка. За критичний рівень значущості під час перевірки статистичних гіпотез приймали $p = 0,05$. Виживаність хворих аналізували за методом Каплана — Мейєра.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проаналізовано 631 клінічний випадок хірургічного та комбінованого лікування онкологічних хворих із метастатичним ураженням печінки, яких стратифікували на 6 груп залежно від локалізації ЗН та гістологічних даних (рис. 1). Найбільшу частку становили пацієнти з мКРР — 344 (55%), у 203 з яких метастатичне ураження мало метакронний характер. Приблизно однаковими за кількістю були групи пацієнток онкогінекологічного профілю (ЗН матки та придатків) — 78 (12%), хворих на РМЗ — 72 (11%) та РШ — 70 (11%). Пацієнтів, що мали первинні пухлини урологічної анатомічної зони (ЗН нирки та сечового міхура), було найменше — 29 (5%). Ми проаналізували також результати виконання РП у 38 (6%) випадках, коли первинні пухлини мали відмінну від перелічених локалізацію та гістологічну будову (рак гортані, трахеї, легені, язика, саркома м'яких тканин, меланома шкіри) (табл. 1).

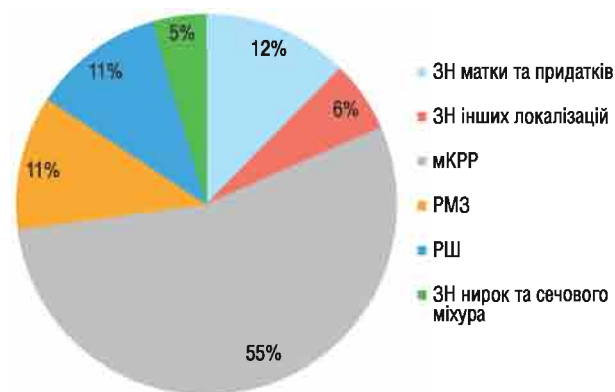


Рис. 1. Розподіл хворих за групами

Таблиця 1

Розподіл за гістологічними ознаками хворих групи ЗН інших локалізацій

Діагноз	n	%
Саркома м'яких тканин	7	18,4
Рак гортані	5	13,2
Рак трахеї	4	10,5
Рак легені	7	18,4
Рак язика	3	7,9
Меланома шкіри	12	31,6
Усього	38	100,0

Аналіз безпосередніх хірургічних результатів засвідчив, що у більшості хворих виконано R0-резекції — 615 (97,5%). Досліджувані групи не мали

статистичних відмінностей за загальним рівнем післяопераційних ускладнень та смертності в 30-денний післяопераційний період (табл. 2).

Таблиця 2

Безпосередні результати РП

Групи	n	Тяжкі ускладнення, n (%)*	Смертність, n (%)
мКРР	344	36 (10,5)	5 (1,4)
ЗН матки та придатків	78	4 (5,2)	1 (1,3)
РМЗ	72	2 (2,7)	—
РШ	70	3 (4,3)	—
ЗН нирки та сечового міхура	29	—	—
ЗН інших локалізацій	38	1 (3,8)	—
Усього	631	46 (7,2)	6 (0,95)

*Ускладнення > IIIa ступеня за шкалою Clavien — Dindo.

Найбільшу кількість тяжких ускладнень зареєстровано серед хворих на мКРР, які перенесли великі РП, в тому числі при мультивісцеральних та комбінованих оперативних втручаннях. У цій групі зафіксовано також найвищий рівень післяопераційної смертності — 5 (1,4%). Попарний аналіз не виявив статистичних відмінностей між групами за рівнем ускладнень.

Віддалені результати оцінено за показниками кумулятивної виживаності та її медіани (табл. 3). Найкращі показники середнього значення кумулятивної виживаності були у когорти хворих онкогінекологічного профілю, медіана виживаності становила 86,52 міс. У пацієнтів групи «ЗН інших локалізацій» середнє значення виживаності було вищим за показники хворих на мКРР, РМЗ, РШ та зі ЗН нирки та сечового міхура, однак медіана становила лише $22,42 \pm 9,63$ міс. Останнє можна пояснити відсутністю стратифікації даних цієї групи за гістологічним типом пухлин. Хворі на мКРР, РМЗ, РШ та зі ЗН нирки та сечового міхура не мали статистичних відмінностей за рівнем середньої кумулятивної виживаності (див. табл. 3). А пацієнти групи РШ не досягли медіани виживаності на момент проведення аналізу.

Таблиця 3

Показники кумулятивної виживаності та медіани виживаності досліджуваних груп хворих

Групи	Усього (n)	Середнє значення виживаності, міс	Середнє значення медіани виживаності, міс
мКРР	344	$42,82 \pm 3,47$	$38,39 \pm 3,63$
ЗН матки та придатків	78	$60,02 \pm 6,97$	$86,52 \pm 0,00$
РМЗ	72	$43,98 \pm 3,95$	$52,03 \pm 12,65$
РШ	70	$48,34 \pm 6,43$	Не досягнуто
ЗН нирки та сечового міхура	29	$43,17 \pm 7,13$	$50,98 \pm 18,38$
ЗН інших локалізацій	38	$61,51 \pm 21,03$	$22,42 \pm 9,63$
Усього	631	$59,52 \pm 6,97$	$44,78 \pm 5,58$

Великі РП найчастіше виконували у групах хворих на мКРР — 68 (19,7%) та пацієнтів онкогінекологічного профілю — 37 (47,4%) випадків. У решті груп анатомічне видалення ≥ 3 сегментів печінки здійснювали рідше, зокрема у хворих зі ЗН нирки та сечового міхура — 7 (24,2%), РШ — 11 (15,7%), РМЗ — 14 (19,5%). Атипові резекції та анатомічні сегментектомії були основним типом оператив-

них втручань у всіх групах хворих — 158 (25,1%) та 174 (27,6%) відповідно (рис. 2). Рідше застосували резекції лівої латеральної секції печінки (Seg 2, 3) — 45 (7,2%). Анатомічну сегментектомію виконали в 46 (7,3%) випадках. Правобічна та лівобічна гемігепатектомії були здійснені у 56 (8,8%) та 28 (4,4%) випадках. Центральні РП (Seg 4, 5, 8) були виконані у 7 (1,1%) хворих на мКРР із метакронним метастатичним ураженням печінки.

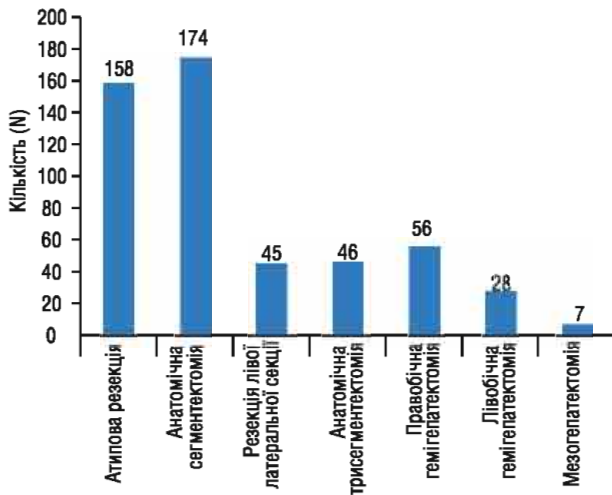


Рис. 2. Характеристика РП у хворих досліджуваних груп

Опубліковані результати хірургічного лікування є надзвичайно гетерогенними, особливо щодо застосування РП з приводу метастатичного ураження при нейроендокринних пухлинах та саркомах. Однак опубліковано дані, які свідчать про доцільність та безпеку РП при метастазах цих пухлин, що дозволяє покращити віддалені результати порівняно з неінвазивними методами лікування до 20–33% та 46–86% відповідно [4]. За останні 5 років декілька метааналізів представили віддалені результати хірургічного лікування хворих із метастатичним ураженням печінки (не мКРР, не нейроендокринними ЗН та не саркомами), що перебували в межах 27,9–49,3% виживаності [5]. Результати залежали від гістологічних характеристик тканини метастазів в оперованій печінці. За нашими даними на момент проведення аналізу досвіду Національного інституту раку, кумулятивна 5-річна виживаність хворих в групах становила: мКРР — 32%; ЗН матки та придатків — 51%; РМЗ — 37%; ЗН нирки та сечового міхура — 30%; ЗН інших локалізацій — 43% (рис. 3).

Більшість сучасних публікацій, присвячених хірургічному лікуванню з приводу мКРР із метастатичним ураженням печінки, демонструють результати, подібні до таких, що були опубліковані протягом попередніх 15 років [6, 7]. Незважаючи на той факт, що метастазування пухлини із током крові в печінку є проявом прогресування захворювання (що, як вважалося раніше, є протипоказанням до хірургічного лікування), комбінація сучасних схем хіміотерапії з R0-резекцією розглядається сьогодні як тактика вибору, яка дозволяє покращити віддалені ре-

зультати. А застосування РП з приводу метастазів «не мКРР» залишається темою для дебатів серед хірургів останні 15 років, з того моменту, як були опубліковані перші наукові праці, що ретроспективно довели її ефективність [8]. Стратегія РП з приводу метастазів «не мКРР» базується на визнанні того, що хірургія печінки стала більш безпечною завдяки оптимізації спіральної комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії та покращенню хірургічної техніки; підвищилася також ефективність хіміотерапії та/або таргетної терапії окремих пухлин не колоректальної зони. Вважається, що хірургічне втручання в алгоритмах комбінованого лікування хворих із метастазами «не мКРР» в печінці може відігравати ключову роль, а тому потребує подальших досліджень з метою покращення віддалених результатів.

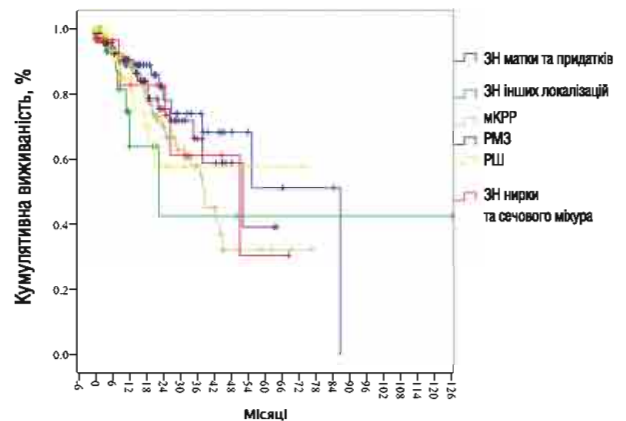


Рис. 3. Загальна кумулятивна виживаність хворих досліджуваних груп

На переконання фахівців, ширина відступу від краю метастаза під час резекції > 0,5–1,0 см асоціюється із кращими результатами лікування. Проте, за даними досліджень РП при мКРР, ширина відступу від краю метастаза не відіграє значної ролі, тоді як статус резекції R1–R2 зумовлює достовірно гірші віддалені результати лікування порівняно з R0 [9]. Крім того, у хворих із білобарними чи множинними метастазами слід дотримуватися принципу максимального збереження паренхіми печінки з мінімальним відступом від краю пухлини. Циторедуктивна хірургія у таких пацієнтів є темою активних дебатів, оскільки її наслідки не продемонстрували покращення віддалених результатів [10]. Одним з аргументів проти застосування циторедуктивної хірургії у хворих з метастазами «не мКРР» в печінці є швидке прогресування хвороби після таких втручань, за винятком метастатичного РМЗ [11] та ЗН нирки та сечового міхура [12], оскільки ефективність системної хіміотерапії дозволяє покращити виживаність, незважаючи на відсутність хірургічного радикалізму.

Вважається, що декомпенсована супутня патологія, наявність інвазії метастазів у магістральні судини та об'єм майбутньої кульги печінки < 30% після виконання резекції є протипоказанням до її

проведення. За даними деяких авторів, планування циторедуктивних оперативних втручань з приводу «не мКРР» має супроводжуватися ретельним обстеженнями з урахуванням результатів спіральної комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії, а також мультидисциплінарним обговоренням за участю провідних хірургів-гепатологів. У хворих з метастазами в печінці хіміорезистентних пухлин (меланома або рак нирки) резекції слід застосовувати лише у разі можливості радикального видалення як єдиного можливого методу без призначення хімотерапії. На основі власного досвіду та за даними більшості публікацій можна зробити висновок, що наявність позапечінкових сайтів метастатичного ураження є абсолютним протипоказанням до виконання РП.

ВИСНОВОК

Видалені результати хірургічного лікування залежать від клініко-патологічних даних та гістологічного походження первинної пухлини. За безпосередніми результатами РП та даними щодо кумулятивної 5-річної виживаності хірургічне лікування хворих з метастазами «не мКРР» є безпечним та доцільним; має бути розроблена та застосована статистична модель визначення показань до РП у таких пацієнтів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Takemura N, Saiura A, Koga R, *et al.* Long-term results of hepatic resection for non-colorectal, non-neuroendocrine liver metastases. *Hepatogastroenterology* 2013; **60** (127): 1705–12.
2. Lee SY, Cheow PC, Teo JY, Ooi LL. Surgical treatment of neuroendocrine liver metastases. *Int J Hepatol* 2012; **2012**: 146590.
3. Stavrou GA, Flemming P, Oldhafer KJ. Liver resection for metastasis due to malignant mesenchymal tumours. *HPB (Oxford)* 2006; **8**: 110–3.
4. Uggeri F, Ronchi PA, Goffredo P, *et al.* Metastatic liver disease from non-colorectal, non-neuroendocrine, non-sarcoma cancers: a systematic review. *World J Surg Oncol* 2015; **13**: 191.
5. Martel G, Hawel J, Rekmán J, *et al.* Liver resection for non-colorectal, non-carcinoid, non-sarcoma metastases: a multicenter study. *PLoS One* 2015; **10** (3): e0120569.
6. Adam R, Pascal G, Azoulay D, *et al.* Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. *Ann Surg* 2003; **238** (6): 871–83. discussion 883–4.
7. Fong Y, Fortner J, Sun RL, *et al.* Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; **230** (3): 309–18. discussion 318–21.
8. Verhoef C, Kuiken BW, Ijzermans JN, De Wilt JH. Partial hepatic resection for liver metastases of non-colorectal origin, is it justified? *Hepatogastroenterology* 2007; **54** (77): 1517–21.
9. Lendoire J, Moro M, Andriani O, *et al.* Liver resection for non-colorectal, non-neuroendocrine metastases: analysis of a multicenter study from Argentina. *HPB (Oxford)* 2007; **9** (6): 435–9.
10. Rutkowski P, Nyczkowski P, Grzesiakowska U, *et al.* The clinical characteristics and the role of surgery and imatinib treatment in patients with liver metastases from c-Kit positive gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Neoplasma* 2003; **50** (6): 438–42.
11. Adam R, Chiche L, Aloia T, *et al.* Hepatic resection for non-colorectal non-endocrine liver metastases: analysis of 1452 patients

and development of a prognostic model. *Ann Surg* 2006; **244**: 524–35.

12. Slotta JE, Schuld J, Distler S, *et al.* Hepatic resection of non-colorectal and non-neuroendocrine liver metastases — survival benefit for patients with non-gastrointestinal primary cancers — a case-controlled study. *Int J Surg* 2014; **12**: 163–8.

LIVER RESECTION, A TEN YEARS EXPERIENCE

A.A. Burlaka, O.V. Vasyliiev, V.V. Zvirych,
O.O. Kolesnik

Summary. Objective: to study the efficacy and safety of liver resections in urologic and gynecologic cancer patients, patients with breast cancer (BC), gastric (GC), colorectal cancer and malignant neoplasms (MN) other sites that were operated on for metastatic lesions of the liver at the National Cancer Institute. **Materials and methods:** retrospective analysis of results of combined treatment of patients with metastatic lesions of the liver (631 clinical cases) based on the database of the National Cancer Registry of Ukraine of the National Cancer Institute. The largest share of this cohort included patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) — 344 (55%), where in 203 cases, the metastatic lesion was wearing metachronous character. Approximately equal number of patients were oncogenecologically patients — 78 (12%), patients with BC — 72 (11%) and GC — 70 (11%). Smaller number were of patients with urological cancer — 29 (5%) and other cancer localizations — 38 (6%). **Results:** the majority of severe complications were registered among patients with mCRC undergoing «large» liver resection, including multivisceral and combined surgical interventions. Long-term results depended on histology supplies tissue metastases in the operated liver. At the time of analysis, the cumulative 5-year survival was: patients with urological malignant zone — 30%, mCRC — 32%, BC — 37%, malignant tumors of other localizations — 43%, of oncogenecological patients — 51%. **Conclusion:** long-term results of surgical treatment depend on clinical-pathological data and the histological origin of the primary tumor. For direct results of liver resections and data on the cumulative 5-year survival rate of surgical treatment of patients with cancer «not mCRC» is safe and feasible; should be developed and applied statistical model development the indications for liver resections in these patients.

Key Words: liver metastases, liver resection, survival, colorectal cancer, breast cancer, gastric cancer, gynecological malignancies, urological malignancies, lung cancer, melanoma, soft tissue sarcoma.

Адреса для листування:

Бурлака А.А.
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Національний інститут раку
E-mail: nir.burlaka@gmail.com

Одержано: 04.05.2017