

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ,
ОНКОЛОГІЇ І РАДІОБІОЛОГІЇ ІМ. Р.Є. КАВЕЦЬКОГО**

РЕВУРА АНДРІЙ ПЕТРОВИЧ

УДК: 616.352–006.6–033.2:611.389]–089.197.6

**ЦИТОРЕДУКТИВНІ ОПЕРАЦІЇ У ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ
ХВОРИХ НА КОЛОРЕКТАЛЬНИЙ РАК
З КАРЦИНОМАТОЗОМ ОЧЕРЕВИНИ**

14.01.07 – онкологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України.

Науковий керівник

- доктор медичних наук, професор
Фецич Тарас Григорович,
завідувач кафедри онкології і радіології ФПДО
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького МОЗ
України.

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор
Сорокін Богдан Вікторович,
професор кафедри онкології Національної
медичної академії післядипломної освіти
ім. П.Л. Шупика МОЗ України;

- доктор медичних наук, професор
Литвиненко Олександр Олександрович,
завідувач відділу радіоіндукованих
онкологічних захворювань Інституту клінічної
радіології ДУ «Національний науковий центр
радіаційної медицини НАМН України».

Захист відбудеться 31 жовтня 2018 року о 13 годині 30 хвилин на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.155.01 Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України (03022, м. Київ, вул. Васильківська, 45).

З дисертацією можна ознайомитися у науковій бібліотеці ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України.

Автореферат розісланий “ ____ ” вересня 2018 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат біологічних наук

Л. М. Шлапацька

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Колоректальний рак (КРР) – одне із найпоширеніших онкологічних захворювань в усьому світі. За інформацією Національного канцер-реєстру в Україні щорічно реєструється близько 20 тис. нових випадків КРР. У 2015 році захворюваність на рак ободової та прямої кишки становила відповідно 24,5 та 20,7 на 100 тис. населення. Все ще залишається стабільно великою частка пацієнтів із місцево-розповсюдженим та метастатичним КРР – відповідно 35,3% та 44,1% з числа вперше захворілих, без тенденції до зниження цього показника. Один з трьох хворих на КРР помирає протягом одного року після встановлення діагнозу, а загальна кількість померлих пацієнтів становить в Україні біля 12 тис. на рік (Колеснік О.О. та співавт., 2017). Висока смертність хворих на КРР зумовлена пізньою діагностикою захворювання, а також розвитком рецидивів і метастазів після радикального лікування хворих.

Карциноматоз очеревини (КО), який виникає у 10 – 15% хворих на КРР, є найбільш несприятливим варіантом прогресування пухлинного процесу, який протягом тривалого часу підлягав лише паліативній хіміотерапії (Guend H. et al., 2015; Mo S. et al., 2016; Downs-Canner S. et al., 2017; Huang C. et al., 2017; Nassour I. et al., 2017). Частота синхронного КО, який діагностують одночасно з первинною пухлиною як правило під час хірургічного втручання, коливається у межах 4,8 – 7,9% від загальної кількості нових випадків КРР усіх стадій (Heaney R. et al., 2015; Bhatt A. et al., 2016). Метакронний КО виявляють у 4,9 – 8,1% хворих на КРР у середньому через 16 міс. після радикального хірургічного або комбінованого первинного лікування хворих (Verru N. et al., 2016; Glockzin G. et al., 2016; Wu W. et al., 2017). У хворих із прогресуванням КРР КО виявляють у 44% випадках, при цьому імплантаційне метастазування КРР може поєднуватися з гематогенними та лімфогенними метастазами (Rentsch M. et al., 2016; Simkens G. et al., 2017). У процесах місцевої прогресії пухлинного росту та у метастазуванні пухлинних клітин мають значення порушення комунікації клітин між собою та з екстрацелюлярним матриксом, свідченням чого є зміни експресії CD44 у пухлинних клітинах (Поліщук Л.З. та співавт., 2011; Basakran N.B., 2015; Грабовий О.М. та співавт., 2016), але ці питання вивчені недостатньо за умов розвитку КО.

У теперішній час для збільшення тривалості життя хворих на КРР з метастазами стрімко розвивається новий підхід до хірургічного лікування хворих, в яких діагностуються перитонеальні метастази (Elias D. et al., 2012; Фецич Т.Г. та співавт., 2012; Ярема Р.Р. та співавт., 2013). Він полягає у проведенні циторедуктивних операцій: видалення первинної пухлини товстої кишки та метастазів по очеревині з наступною системною поліхіміотерапією (ПХТ) (Sugarbaker P.H., 2012; Terzi C. et al., 2014; Spiliotis J. et al., 2016). Проте, алгоритм хірургічного лікування хворих на КРР з КО, а також покази і протипокази до проведення циторедуктивної операції в залежності від розповсюдження пухлинного процесу залишаються дискусійними (Kobayashi H. et al., 2014; Désolneux G. et al., 2015; Esquivel J., 2016). Остаточо не розроблені питання підвищення ефективності методів променевої діагностики для визначення показань до хірургічного лікування та оцінка прогностичних факторів клінічного перебігу КРР (Duhr C.D. et al., 2011;

Diop A.D. et al., 2014). Отже, пошук і визначення шляхів підвищення ефективності лікування хворих на КРР з КО відноситься до актуальної проблеми онкології і є актуальним та перспективним напрямом сучасних наукових досліджень, результати якого будуть мати суттєве клінічне значення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри онкології і радіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України «Індивідуалізація лікування та вивчення прогностичних факторів у хворих на місцево-поширений та метастатичний рак: шлунково-кишкового тракту, репродуктивної системи, молочної залози, щитовидної залози, легень та нирки» (2012–2016 рр., номер державної реєстрації 0112U000164).

Мета дослідження. Покращити ефективність лікування хворих на колоректальний рак з карциноматозом очеревини шляхом проведення циторедуктивних операцій і системної поліхіміотерапії з урахуванням факторів прогресії пухлинного процесу.

Задачі дослідження.

1. З'ясувати інформативність однозрізової та мультизрізової спіральної комп'ютерної томографії для своєчасної діагностики карциноматозу очеревини у хворих на КРР.

2. Представити клінічну характеристику карциноматозу очеревини у хворих на КРР та встановити показання до проведення циторедуктивних операцій та фактори, які визначають об'єм її проведення.

3. Проаналізувати безпосередні та віддалені результати хірургічного лікування хворих на КРР з карциноматозом очеревини та порівняти їх із віддаленими результатами при застосуванні лише системної поліхіміотерапії у даній категорії хворих.

4. Дослідити клінічні та патоморфологічні особливості пухлин та оцінити їх зв'язок із ефективністю комбінованого лікування хворих на КРР з карциноматозом очеревини.

5. Дослідити особливості експресії маркера міжклітинної адгезії CD44 у пухлинних клітинах хворих на КРР і встановити його клінічне значення.

6. Визначити фактори ризику прогресування пухлинного процесу та оцінити індивідуальний ризик розвитку метакронного карциноматозу очеревини після радикального хірургічного лікування хворих на КРР.

Об'єкт дослідження: рак ободової і прямої кишки з карциноматозом очеревини.

Предмет дослідження: ефективність комп'ютерно-томографічної діагностики КО, вибір тактики лікування хворих на КРР з КО, результати лікування хворих на рак товстої кишки з КО, фактори ризику КО після радикального хірургічного лікування.

Методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні та інструментальні, однозрізова і мультизрізова спіральна комп'ютерна томографія (КТ) – для діагностики КРР та супутньої патології, уточнення розповсюдження пухлинного процесу та стадіювання КО, оцінки ефективності лікування; морфологічні – для

визначення гістологічного типу пухлин та їх ступеня диференціювання, імуногістохімічний – для дослідження експресії молекули адгезії CD44, статистичні – для математично-статистичного аналізу результатів дослідження з визначенням тривалості життя хворих.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі науково обгрунтовано нове рішення актуальної задачі онкології – своєчасної діагностики інтраперитонеальної прогресії КРР та оптимізації лікування хворих на КРР із синхронним та метакронним КО, що включає комплексне застосування циторедуктивної операції і системної ПХТ.

Вперше встановлено, що ефективність циторедуктивних операцій у хворих на КРР з КО залежить від ряду клінічних факторів і достовірно зростає за умов низького індексу перитонеального карциноматозу (PCI 1-10), можливості виконання повної циторедукції (CC-0) та відсутності екстраперитонеальних метастазів. Вперше показано, що між індексом PCI, визначеним під час операційного втручання, та показником повноти циторедукції (CC) існує достовірний прямий кореляційний зв'язок ($\rho=0,56$, $p<0,05$), що свідчить про можливість виконання операції в об'ємі повної циторедукції у хворих на КРР з низьким індексом PCI.

Вперше ідентифіковано комплекс незалежних факторів підвищеного ризику інтраперитонеального прогресування пухлинного процесу у хворих на КРР II-III стадій після їх первинного хірургічного лікування та розраховано ризик виникнення метакронного КО, який достовірно вищий у хворих віком до 60 років (у 5,34 разів), за інвазії пухлиною всіх прошарків товстої кишки (у 4,83 рази) та за наявності муцинозної аденокарциноми (у 7,45 разів). Вперше встановлено, що відносний ризик розвитку КО після радикальних операцій у хворих на КРР збільшується у 4,58 рази ($p=0,0033$) за позитивної експресії CD44 у пухлинних клітинах.

Уточнено значення таких клінічних показників як індекс PCI (коефіцієнт ризику – 10,21, $p<0,001$), наявність екстраперитонеальних метастазів (коефіцієнт ризику – 4,52, $p = 0,038$), повнота циторедукції (коефіцієнт ризику – 9,79, $p = 0,005$), які є незалежними прогностичними чинниками, що мають статистично достовірний зв'язок із тривалістю життя пацієнтів після комбінованого лікування.

Доведена висока інформативність мультизрізової спіральної КТ (чутливість – 70,9%, точність – 84,6%) для своєчасного розпізнавання інтраперитонеального прогресування КРР, що дозволяє діагностувати КО вдвічі частіше (83,3 % хворих), ніж при застосуванні однозрізової КТ (42,9 % хворих, $p<0,05$). Продемонстровано, що для розпізнавання найменших за розмірами (< 0,5 см) пухлинних імплантатів по очеревині найбільш вагоме діагностичне значення має мультизрізова КТ: її чутливість (41,8 %) вища у 4,8 рази порівняно з такою при однозрізовій КТ (8,7 %, $p < 0,001$).

Практичне значення одержаних результатів. Доведена доцільність проведення комбінованого лікування хворих на КРР з КО, що включає циторедуктивну операцію і системну ПХТ. Визначені показання та протипоказання до проведення циторедуктивних операцій у хворих на КРР II-IV стадій. Застосування циторедуктивних операцій і системної ПХТ з урахуванням прогностичних факторів, а саме індексу PCI, наявності екстраперитонеальних

метастазів та повноти циторедукції, покращує виживаність хворих на КРР з КО порівняно з результатами лікування хворих із застосуванням лише ПХТ. Для оцінки факторів ризику ймовірного розвитку метакронного КО у оперованих хворих на КРР має значення комплекс факторів – стадія КРР при первинному звертанні хворого до онколога, гістологічний тип пухлини, наявність метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах. Високі показники експресії CD44 у пухлинних клітинах можна вважати фактором ризику розвитку КО у хворих на КРР, що важливо для формування груп ризику щодо розвитку інтраперитонеальних рецидивів. Отримані результати дослідження вказують на перевагу застосування мультизрізової КТ для своєчасної коректної діагностики первинного і метакронного КО, його розповсюдження та визначення тактики лікування хворих на КРР.

Основні положення і результати наукових досліджень дисертаційної роботи впроваджено в діагностично-лікувальну роботу хірургічних відділень Закарпатського обласного клінічного онкологічного диспансеру, Івано-Франківського обласного клінічного онкологічного диспансеру, Волинської обласної клінічної лікарні, Дрогобицької міської лікарні №3, Харківської обласної клінічної лікарні – центру екстреної медичної допомоги та медицини катастроф, Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної медичної допомоги імені проф. О.І. Мещанінова.

Особистий внесок здобувача. Дисертація містить результати власних досліджень автора. Сумісно з науковим керівником визначено тему наукової роботи, сформульовано мету і задачі дослідження. Автор особисто здійснив інформаційно-патентний пошук, провів аналітичний огляд сучасної наукової літератури, розробив індивідуальні карти для діагностики та оцінки результатів комплексної терапії хворих. Дисертант особисто сформував групи хворих на КРР та приймав участь у клінічному обстеженні, а також у хірургічному лікуванні 52 % хворих на КРР з КО. Автор особисто здійснював інтерпретацію результатів досліджень, провів порівняльний аналіз результатів лікування хворих після застосованих методів лікування, систематизував і узагальнив отримані результати та сформулював висновки. У наукових працях, опублікованих зі співавторами, представлено лише матеріали, які були отримані автором у процесі власних досліджень.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації представлені та обговорені на: XV Конгресі Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (м. Чернівці, 16 – 18 жовтня 2014), XXIII з'їзді хірургів України (м. Київ, 21 – 23 жовтня 2015), Першій міжвузівській науково-практичній конференції молодих вчених «Актуальні проблеми лабораторної медицини» (м. Харків, 17 – 18 грудня 2015), XIII з'їзді онкологів та радіологів України (м. Київ, 26 – 28 травня 2016), Науково-практичній конференції «Прикарпатський хірургічний форум» (м. Яремче, 20 – 21 жовтня 2016).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових праць: 6 статей у фахових виданнях України, затверджених МОН України (серед яких 2 у журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз), та 4 тез у матеріалах конференцій, з'їздів, конгресів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертацію викладено на 163 сторінках друкованого тексту. Робота складається з анотації, вступу, 6 розділів, висновків, списку використаних джерел (всього 231 найменування, з яких 46 – кирилицею, 185 – латиною), додатків. Дисертація ілюстрована 32 рисунками і 26 таблицями.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Дисертаційна робота виконана на базі кафедри онкології і радіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України та ґрунтується на результатах діагностики і лікування 109 хворих на КРР I-IV стадій. Всі хворі лікувались у хірургічних та проктологічних відділеннях Львівського державного онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру, Львівської обласної клінічної лікарні, Комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова в період з 2008 до 2016 рр.

Протокол дисертаційного дослідження був затверджений комісією з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України з дотриманням принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України. Всі пацієнти були інформовані про дослідження і дали згоду на їх виконання.

Діагноз КРР встановлювали на основі клініко-інструментальних методів обстеження: загальний огляд хворих, загальні лабораторні аналізи, ректороманоскопія, колоноскопія, ультразвукове обстеження, КТ, гістологічне дослідження біоптату пухлини товстої кишки. Стадію пухлинного процесу визначали за Міжнародною класифікацією злоякісних пухлин TNM 7-го видання (2009 р.).

У дослідження було залучено 109 хворих на КРР I-IV стадій, з яких у 87 хворих діагностовано КРР з КО (59 хворих на рак ободової кишки і 28 хворих на рак прямої кишки) та 22 хворих на КРР без КО (6 хворих на рак ободової кишки та 16 хворих на рак прямої кишки). Загальна клінічна характеристика хворих на КРР подана у табл. 1.

Залежно від методів лікування хворі на КРР були розподілені на 3 групи (табл. 2). Хворим на КРР з КО групи 1 (n=44) призначали комбіноване лікування, що включало циторедуктивну операцію, неоад'ювантну і ад'ювантну системну хіміотерапію. Хворим на рак прямої кишки в цій групі проводили також променеви терапію перед виконанням циторедуктивної операції. Хворим групи 2 (n=21) проводили лише паліативну системну ПХТ, а хворим групи 3 (n=22) – паліативне лікування.

Загальна клінічна характеристика хворих на КРР

Показники	Хворі на КРР з карциноматозом очеревини (n=87/100%)		Хворі на КРР без карциноматозу очеревини (n=22/100%)	
	Кількість хворих		Кількість хворих	
	n	%	n	%
Вік хворих, роки	24 – 81		47 – 79	
Середній вік	62,7±9,5		63,7±8,5	
Стать:				
- чоловіки	40	46,0	9	40,9
- жінки	47	54,0	13	59,1
Діагноз:				
- рак ободової кишки	59	67,8	6	27,3
- рак прямої кишки	28	32,2	16	72,7
Стадія (TNM):				
- I	1	1,1	4	18,2
- II	6	6,9	8	36,4
- III	13	15,0	10	45,4
- IV	67	77,0	0	0,0

Таблиця 2

Клініко-патологічна характеристика хворих на КРР з карциноматозом очеревини з урахуванням застосованих методів лікування (n=87)

Показники	Групи хворих					
	1 група (n=44/100%)		2 група (n=21/100%)		3 група (n=22/100%)	
	n	%	n	%	n	%
Вік хворих, роки	24 – 80		50 – 78		38 – 81	
Середній вік	62,1±9,8		63,8±7,2		63,0±11,1	
Стать:						
- жінки	28	63,6	9	42,9	10	45,5
- чоловіки	16	36,4	12	57,1	12	54,5
Діагноз:						
- рак ободової кишки	31	70,5	13	61,9	15	68,2
- рак прямої кишки	13	29,5	8	38,1	7	31,8
Гістологія пухлин:						
- аденокарцинома	30	68,2	16	76,2	14	63,6
- муцинозна аденокарцинома	14	31,8	5	23,8	8	36,4
Ступінь диференціювання пухлин:						
- G1 (високий)	10	22,7	5	23,8	4	18,2
- G2 (помірний)	22	50,0	9	42,9	13	59,1
- G3 (низький)	12	27,3	7	33,3	5	22,7
Карциноматоз:						
- синхронний	29	65,9	14	66,7	15	68,2
- метакронний	15	34,1	7	33,3	7	31,8
PCI (Peritoneal Cancer Index):						
- 1-5	27	61,4	8	38,1	2	9,1
- 6-10	11	25,0	7	33,3	5	22,7
- >10	6	13,6	6	28,6	15	68,2
Екстраперитонеальні метастази:						
- є	9	20,5	8	38,1	16	72,7
- немає	35	79,5	13	61,9	6	27,3

У групах хворих 1 і 2 проводили системну ПХТ комбінацією хіміопрепаратів за схемою FOLFOX, що відповідає сучасним європейським та українським стандартам лікування хворих на КРР: оксаліплатин (85 мг/м², в/в крапл.), фолінат кальцію (400 мг/м², в/в крапл.) та 5-фторурацил (400 мг/м², в/в болюсно та 2400 мг/м², в/в крапл.). Цикли хіміотерапії повторювали кожні 2 тижні, загальний курс лікування складав 6 циклів. У групі 1 проводили 2 цикли неоад'ювантної ПХТ перед циторедуктивною операцією, а після неї – ще 4 цикли хіміотерапії в ад'ювантному режимі. Лікування хіміопрепаратами розпочинали через 1 міс. після проведення хірургічного втручання.

Таблиця 3

Розподіл хворих на КРР з карциноматозом очеревини на групи залежно від застосованих методів лікування

Група хворих	Методи лікування хворих	Кількість хворих (n, абс.)
1	<p><u>Рак ободової кишки:</u> – <i>Неоад'ювантна поліхіміотерапія:</i> 2 цикли FOLFOX. – <i>Циторедуктивна операція.</i> – <i>Ад'ювантна поліхіміотерапія:</i> 4 цикли FOLFOX.</p> <p><u>Рак прямої кишки:</u> – <i>Неоад'ювантна поліхіміотерапія:</i> 2 цикли FOLFOX. – <i>Неоад'ювантна променева терапія:</i> інтенсивний курс (5 фракцій на тиждень, разова вогнищева доза – 5 Гр, сумарна вогнищева доза – 25 Гр). – <i>Циторедуктивна операція</i> в день останнього сеансу променевої терапії. – <i>Ад'ювантна поліхіміотерапія:</i> 4 цикли FOLFOX.</p>	44
2	<p><u>Рак ободової і прямої кишки:</u> – <i>Паліативна системна поліхіміотерапія:</i> 6 циклів FOLFOX.</p>	21
3	<p>– <i>Паліативне лікування без циторедуктивних операцій та системної поліхіміотерапії:</i> детоксикаційна інфузійна терапія, висококалорійне парентеральне харчування, знеболювальна терапія, паліативні операції (колостомії).</p>	22

Циторедуктивні операції та системну ПХТ хворим групи 3 не виконували через наявність загальних протипоказань до специфічного лікування: важкий загальний стан пацієнта (індекс Карновського $\leq 50\%$), ускладнення основного захворювання (декомпенсована obturaційна кишкова непрохідність, анемія), наявність супутньої патології зі значними функціональними порушеннями (ішемічна хвороба серця, порушення серцевого ритму, порушення мозкового кровообігу, цукровий діабет, хронічний гепатит, хронічний гломерулонефрит).

З метою стадіювання КРР і визначення локалізації перитонеальних імплантів, їх розмірів та обчислення PCI (Peritoneal Cancer Index – сума балів, що визначає кількість метастазів та їх розміри у 13 тазово-абдомінальних зонах) застосовували КТ з використанням однозрізового спірального комп'ютерного томографу "Somatom Emotion" ("Siemens", Німеччина) та мультізрізових спіральних апаратів: 128-зрізового комп'ютерного томографа Aquilion TSX-101A (Toshiba

Medical System, Японія) і 24-зрізового комп'ютерного томографа "Sensation Open" ("Siemens", Німеччина). Для об'єктивізації розповсюдження метастазів по очеревині використовували систему стадіювання КО за P.Sugarbaker (1996), рахуючи індекс PCI.

Основною задачею циторедуктивних операцій у хворих на КРР з КО було повне видалення первинної/рецидивної пухлини товстої кишки та перитонеальних метастазів шляхом проведення перитонектомій. Об'єм циторедуктивних втручань залежав від локалізації первинної пухлини, розповсюженості КО, термінів його розвитку (синхронний або метакронний КО), наявності рецидивних пухлин, гематогенних метастазів у печінку та показника повноти циторедукції (completeness of cytoreduction score – CC), який характеризує наявність резидуальних метастазів по очеревині після хірургічного втручання: CC-0 – пухлинні вогнища по очеревині відсутні; CC-1 – резидуальні вогнища до 2,5 мм; CC-2 – від 2,5 мм до 25 мм; CC-3 – понад 25 мм.

У хворих із вперше діагностованим КРР із синхронним КО виконували резекцію ураженого відділу товстої кишки з регіонарними лімфатичними колекторами в об'ємі, який тотожний радикальній операції відповідно до локалізації первинної пухлини. Наступним етапом циторедуктивної операції було видалення перитонеальних метастазів шляхом парієтальних і вісцеральних перитонектомій різного обсягу. Додатково було проведено одномоментне видалення екстраперитонеальних метастазів за їх наявності (резекція печінки з метастазами).

Ефективність лікування хворих на КРР з КО оцінювали на основі безпосередніх та віддалених результатів. Безпосередні результати включали частоту післяопераційних ускладнень і рівень післяопераційної летальності, що виникали протягом 30 днів після хірургічного втручання. Післяопераційні ускладнення оцінювали за класифікацією ускладнень хірургічних операцій за Clavien-Dindo (Dindo D., Clavien P., 2004). Основним критерієм оцінки віддалених результатів лікування хворих була загальна виживаність пацієнтів, яку характеризували за показниками 1-річної та 2-річної загальної виживаності та її медіани.

Морфологічні дослідження пухлин (оцінка гістологічного типу та ступеня диференціювання пухлин і метастазів) проведені у патологоанатомічному відділенні Львівського державного онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру. Видалені пухлини мали гістологічну будову аденокарцином різного ступеня диференціювання, у тому числі і 24 із 87 випадків муцинозних аденокарцином. Імуногістохімічні дослідження проведені у сертифікованій лабораторії Державного патологоанатомічного Центру України (м. Хмельницький). Імуногістохімічний метод дослідження включав визначення рівня експресії маркера міжклітинної адгезії CD44 у пухлинних клітинах товстої кишки із використанням моноклональних антитіл до CD44 (клон 1C11H1, Sino Biological Inc., Китай). Візуалізацію реакції виконували за допомогою пероксидазної системи детекції EnVision Flex з DAB хромогеном (DAKO, США) та оцінкою препаратів на світловому мікроскопі Olympus CX31 при збільшеннях x200-400. Рівень експресії CD44 характеризували напівкількісно за системою оцінки експресії маркерів, затвердженої FDA (США), як частку клітин із позитивною реакцією: низький рівень

експресії – менше 10%, помірний рівень – 10-50%, високий рівень – більше 50% імунопозитивних клітин.

Статистичне опрацювання отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення StatSoft STATISTICA 10, GraphPad Prism 5.03 та Microsoft Office Excel 2016. Використовували U-критерій Манна-Уїтні, критерій знакових рангів Вілкоксона, коефіцієнт ρ рангової кореляції Спірмена, точний тест Фішера, χ^2 тест, логістичний регресійний аналіз, метод Каплана-Мейєра, непараметричний критерій Гехана-Вілкоксона, модель пропорційних ризиків Кокса. Достовірними вважали значення при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Комплексна діагностика КРР із застосуванням однозрізової та мультизрізової КТ. Діагностика КО проведена на передопераційному етапі 39 хворим на КРР. Ретроспективний аналіз результатів передопераційної КТ (однозрізова спіральна КТ – 21 хворий, мультизрізова спіральна КТ – 18 хворих) показав високу ефективність такого обстеження, яка була підтверджена під час хірургічного лікування хворих шляхом інтраопераційної ревізії та верифікована морфологічним дослідженням пухлинних фрагментів очеревини (табл. 4).

Як видно з представленого, пухлинним процесом уражались всі відділи черевної порожнини, але різні зони черевної порожнини – неоднаково. Найчастіше уражалась очеревина тазу (90,5 %) і центральної ділянки живота (81,0 %).

За допомогою однозрізової КТ КО був передопераційно діагностований у 9 (42,9 %) із 21 пацієнта. У решти 12 пацієнтів імплантаційні метастази не були виявлені, проте під час проведення операційного втручання у 78,5 % випадків візуально були виявлені метастази розміром до 5 мм. Натомість, за результатами обстеження хворих із застосуванням мультизрізової КТ передопераційно КО був діагностований у більшості хворих (15/83,3% із 18 пацієнтів). У решти хворих (16,7 %) перитонеальні імпланти мали невеликі розміри – 3-7 мм, і не були виявлені. Аналіз отриманих даних свідчить про перевагу діагностичної цінності мультизрізової КТ порівняно з однозрізовою, що підтверджувалось при ревізії черевної порожнини під час операції. Крім того, диференційний аналіз показав достовірне заниження РСІ, обчисленого за даними однозрізової КТ ($3,71 \pm 1,17$), порівняно з таким при застосуванні мультизрізової КТ ($8,17 \pm 1,31$, $p = 0,0004$).

Загалом, чутливість однозрізової КТ склала лише 26,5 % (ДІ 21,3–31,7 %), що свідчило про її відносно низький діагностичний потенціал для детальної візуалізації окремих пухлинних імплантатів у пацієнтів із КО порівняно з чутливістю мультизрізової КТ, яка становила 70,9 % (ДІ 66,0–75,8 %). Середні показники специфічності та точності застосованих методів КТ також були більшими за умови застосування мультизрізової КТ (табл. 5).

Таблиця 4

Частота ураження метастазами КРР черевної порожнини (індекс PCI) за даними однозрізової і мультизрізової КТ та інтраопераційної ревізії

Анатомічні структури черевної порожнини		Частота ураження очеревини за даними обстеження хворих, %		
		Одно-зрізова КТ (n=21)	Мульти-зрізова КТ (n=18)	Інтраопер. ревізія (n=39)
0	Центральна ділянка – поперечна ободова кишка, весь великий сальник, лінія серединного лапаротомного доступу	28,6	56,2	81,0
1	Права верхня ділянка – права частка печінки, права половина діафрагми, позапечінковий простір справа	14,3	25,7	38,1
2	Епігастральна ділянка – ліва частка печінки, малий сальник, серповидна зв'язка	19,0	28,1	33,3
3	Ліва верхня ділянка – ліва половина діафрагми, селезінка, хвіст підшлункової залози, передня і задня поверхня шлунка	4,8	23,3	28,6
4	Ліва бокова ділянка – низхідна ободова кишка, лівий боковий канал	19,0	62,5	71,4
5	Ліва клубова ділянка – ліва стінка тазу, сигмоподібна кишка	14,3	60,1	71,4
6	Тазова ділянка – матка з придатками, сечовий міхур, Дугласовий простір, ректосигмоїдний відділ товстої кишки	28,6	82,3	90,5
7	Права клубова ділянка – права стінка тазу, сліпа кишка, червоподібний відросток	19,0	60,9	71,4
8	Права бокова ділянка – висхідна ободова кишка, правий боковий канал	19,0	44,8	57,1
9	Проксимальна частина порожньої кишки та її брижі	0	2,1	4,8
10	Дистальна частина порожньої кишки та її брижі	0	5,3	14,3
11	Проксимальна частина клубової кишки та її брижі	14,3	17,4	23,8
12	Дистальна частина клубової кишки та її брижі	14,3	29,0	61,9

Таблиця 5

Показники діагностичної інформативності однозрізової та мультизрізової КТ для діагностики КО у хворих на КРР

Показник КТ діагностики	Однозрізова КТ (середній показник і довірчі інтервали, %)	Мультизрізова КТ (середній показник і довірчі інтервали, %)
Чутливість (%)	26,5 ДІ [21,3–31,7]	70,9 ДІ [66,0–75,8]
Специфічність (%)	96,4 ДІ [94,2–8,6]	98,3 ДІ [97,0–99,6]
Точність (%)	61,5 ДІ [55,7–67,3]	84,6 ДІ [81,4–87,8]

Нами також виявлено залежність чутливості КТ від розмірів імплантаційних метастазів. Чутливість мультизрізової КТ (41,8 %) була вищою у 4,8 разів порівняно з такою при однозрізовій КТ (8,7 %) за найменших розмірів пухлинних імплантатів (менше 0,5 см). Зі збільшенням розмірів імплантатів чутливість обох методів зростала і була найбільшою при їх розмірах понад 5 см (при однозрізовій КТ – 87,5 %, при мультизрізовій КТ – 100,0 %) (рис. 1).

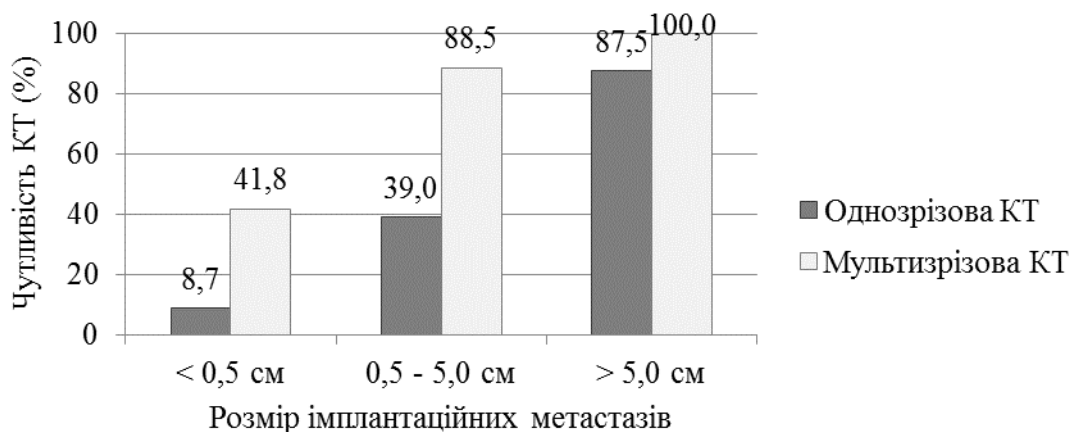


Рис. 1. Показники чутливості (%) одно- та мультизрізової спіральної КТ залежно від розміру імплантаційних метастазів КРР

Отже, нами встановлена достовірно більша чутливість мультизрізової КТ для діагностики пухлинних імплантатів < 0,5 см, що важливо для розпізнавання початкових етапів прогресії пухлинного процесу по очеревині, тоді як мультизрізова КТ, порівняно з однозрізовою КТ, є більш оптимальним методом для оцінки стадії КРР.

Оцінка клінічних даних, безпосередніх і віддалених результатів лікування хворих на КРР з КО. Аналіз клінічних даних показав різну локалізацію первинної пухлини у товстій кишці хворих 1-3 груп (табл. 6).

Частота розвитку КО у хворих залежала від локалізації пухлини у товстій кишці. Так, найчастіше він розвивався у хворих на рак прямої кишки (28/32,2 %), сигмоподібної кишки (27/31,0 %), сліпої кишки (10/11,5 %) і значно рідше у хворих на рак висхідної ободової кишки (7/8,1 %), печінкового згину ободової кишки (5/5,7 %), поперечної ободової кишки (4/4,6 %), селезінкового згину ободової кишки (4/4,6 %), низхідної ободової кишки (2/2,3 %).

У 58 (66,7 %) із 87 обстежених хворих виявляли синхронну перитонеальну дисемінацію вперше при встановленні діагнозу КРР. В інших 29 хворих розвинулися метакронні метастази по очеревині як прояв прогресування захворювання в процесі спостереження після попереднього лікування. У кожній із 3 дослідних груп співвідношення між кількістю пацієнтів з синхронними і метакронними метастазами становило \approx 2:1. Метакронний КО розвинувся через 4 – 97 міс. після операцій з приводу КРР. У 86,4 % хворих перитонеальні метастази виявляли протягом перших 3 років періоду спостереження, медіана часу до появи КО склала 14,5 міс.

**Розподіл хворих на КРР з карциноматозом очеревини
за локалізацією первинної пухлини у товстій кишці (n=87)**

Локалізація первинної пухлини	1 група		2 група		3 група		Всього	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Сліпа кишка	5	11,4	2	9,5	3	13,6	10	11,5
Висхідна ободова кишка	1	2,3	3	14,3	3	13,6	7	8,1
Печінковий згин ободової кишки	3	6,8	1	4,8	1	4,6	5	5,7
Поперечна ободова кишка	3	6,8	1	4,8	0	0,0	4	4,6
Селезінковий згин ободової кишки	2	4,5	0	0,0	2	9,1	4	4,6
Низхідна ободова кишка	1	2,3	0	0,0	1	4,6	2	2,3
Сигмоподібна ободова кишка	16	36,4	6	28,5	5	22,7	27	31,0
Пряма кишка	13	29,5	8	38,1	7	31,8	28	32,2
Всього	44	100,0	21	100,0	22	100,0	87	100,0

Об'єм та етапи циторедуктивних операцій залежали від особливостей КО і часу його виникнення – синхронний чи метакронний (табл. 7).

Таблиця 7

Об'єм циторедуктивних операцій у хворих із синхронним і метакронним карциноматозом очеревини

Підгрупа хворих на КРР	Етапи циторедуктивних операцій	Кількість хворих	
		Абс.	%
Хворі з синхронним карциноматозом очеревини (n = 29)	Операції на первинній пухлині	29	100
	Парієтальні та вісцеральні перитонектомії	29	100
	Резекція печінки	2	6,9
Хворі з метакронним карциноматозом очеревини (n = 15)	Парієтальні та вісцеральні перитонектомії	15	100
	Видалення локального рецидиву	8	53,3
	Резекція печінки	5	33,3

У хворих із синхронним КО (n = 29) застосовували різні види хірургічних втручань, перелік яких подано на рис. 2. Хворим із метакронним КО (n = 15), як симптомом прогресування КРР, виконували циторедуктивні операції, які включали парієтальні і вісцеральні перитонектомії. У 8 із них циторедуктивна операція включала видалення рецидивних пухлин, а за наявності метастазів у печінку виконували резекцію печінки (у 5 хворих).

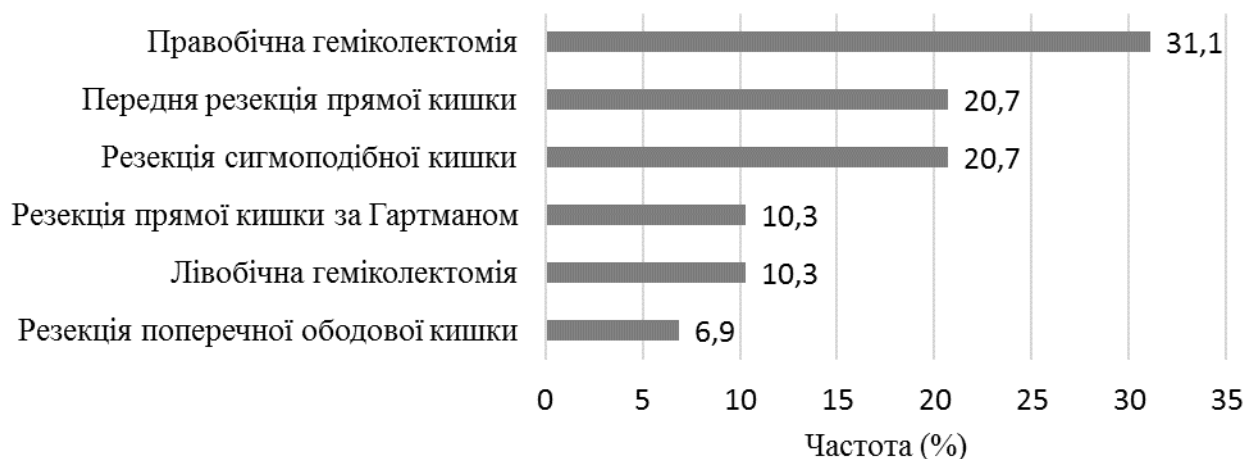


Рис. 2. Види і частота хірургічних етапів (%) циторедуктивних операцій, проведених у хворих на КРР з синхронним КО

Під час циторедуктивних операцій у 44 хворих на КРР із синхронним і метакронним КО була застосована хірургічна техніка парієтальних та вісцеральних перитонектомій, перелік яких наведено у табл. 8.

Таблиця 8

Локалізація перитонеальних метастазів і види проведених парієтальних та вісцеральних перитонектомій у хворих групи 1 (n = 44)

Локалізація метастазів по очеревині	Назва хірургічного втручання	Кількість хворих	
		Абс.	%
Парієтальні перитонектомії			
Очеревина стінок тазу	Тазова перитонектомія	22	50,0
Очеревина передньої черевної стінки	Перитонектомія передньої черевної стінки	11	25,0
Очеревина лівого бокового каналу	Перитонектомія лівого бокового каналу	2	4,5
Очеревина правого купола діафрагми	Перитонектомія правого купола діафрагми	1	2,3
Вісцеральні перитонектомії			
Великий сальник	Оментектомія	13	29,5
Тонка кишка та її брижа	Резекція тонкої кишки	5	11,4
Сигмоподібна кишка	Резекція сигмоподібної кишки	5	11,4
Матка з придатками	Пангістеректомія	4	9,1
	Аднексектомія	3	6,8
Червоподібний відросток та його брижа	Апендектомія	3	6,8
Сліпа і висхідна ободова кишка	Правобічна геміколектомія	3	6,8
Низхідна ободова кишка	Лівобічна геміколектомія	1	2,3
Пряма кишка	Парціальна резекція прямої кишки	1	2,3

У 37 (84,1 %) із 44 хворих групи 1 циторедуктивна операція була завершена в об'ємі повної циторедукції (CC-0), а у 7 (15,9 %) хворих була виконана неповна циторедукція (CC-1 та CC-2) у зв'язку з інтраопераційно діагностованими пухлинними імплантатами на тонкій кишці та її брижі, а також ураженнями очеревини в ділянці воріт печінки. Таким чином, в результаті проведення хірургічного втручання у 4 (9,1 %) хворих в черевній порожнині залишалися перитонеальні імплантати розмірами до 2,5 мм (CC-1) і в 3 (6,8 %) хворих – імплантати розмірами 2,5-25 мм (CC-2).

Виконання повної циторедукції вдалося досягнути у всіх 27 (100 %) хворих із РСІ 1–5, у 8 (72,7 %) з 11 хворих із РСІ 6–10 і лише в 2 (33,3 %) з 6 хворих зі значеннями РСІ понад 10 (рис. 3). Між індексом РСІ, визначеним під час операційного втручання, та показником повноти циторедукції CC встановлено достовірний прямий кореляційний зв'язок ($\rho = 0,56$, $p < 0,05$). Отримані результати свідчать про можливість виконання циторедуктивної операції в об'ємі повної циторедукції у хворих із низьким індексом РСІ.

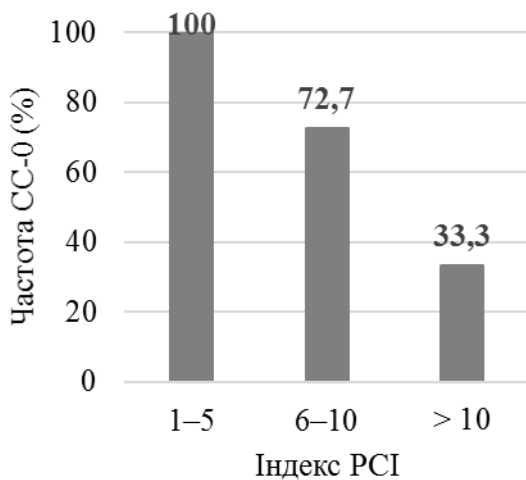


Рис. 3. Частота (%) досягнення повної циторедукції (CC-0) у хворих групи 1 в залежності від індексу РСІ

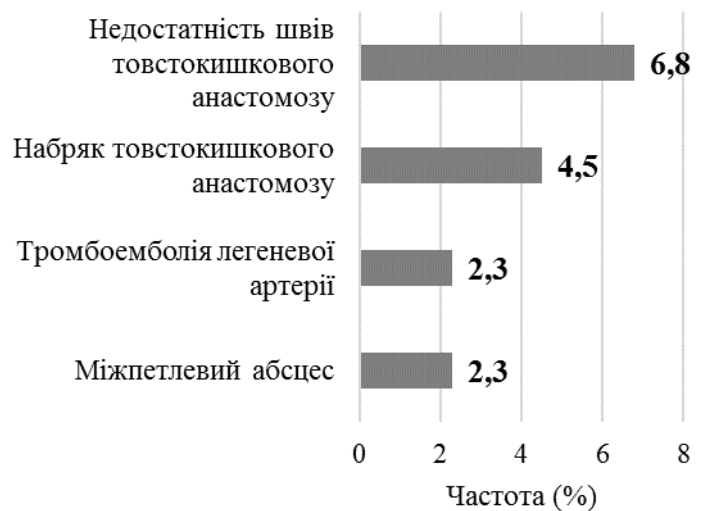


Рис. 4. Характер і частота післяопераційних ускладнень у хворих на КРР з КО (%)

У подальшому була проведена оцінка *безпосередніх результатів* лікування, яка включала аналіз частоти та характеру післяопераційних ускладнень циторедуктивних операцій у хворих на КРР з КО. Ускладнення виникли в післяопераційному періоді у 6 (13,6 %) із 44 хворих, при цьому більшість ускладнень (5 із 7) діагностувалась при виконанні мультівісцеральних перитонектомій у хворих із індексом РСІ > 8. Загальна частота післяопераційних ускладнень у хворих на КРР з КО, яким виконували циторедуктивні операції, склала 15,9 % (рис. 4). Рівень післяопераційної смертності становив 2,3 % (тромбоемболія легеневої артерії).

При вивченні *віддалених результатів* лікування хворих на КРР з КО 1-3 груп визначали показники 1-річної, 2-річної загальної виживаності та медіану загальної виживаності. У пацієнтів групи 1 після проведення циторедуктивних операцій із системною ПХТ медіана загальної виживаності становила 15,5 міс. (рис. 5). Цей же показник у хворих, яким проводили тільки паліативну ПХТ (група 2), був значно меншим і становив 7,3 міс.

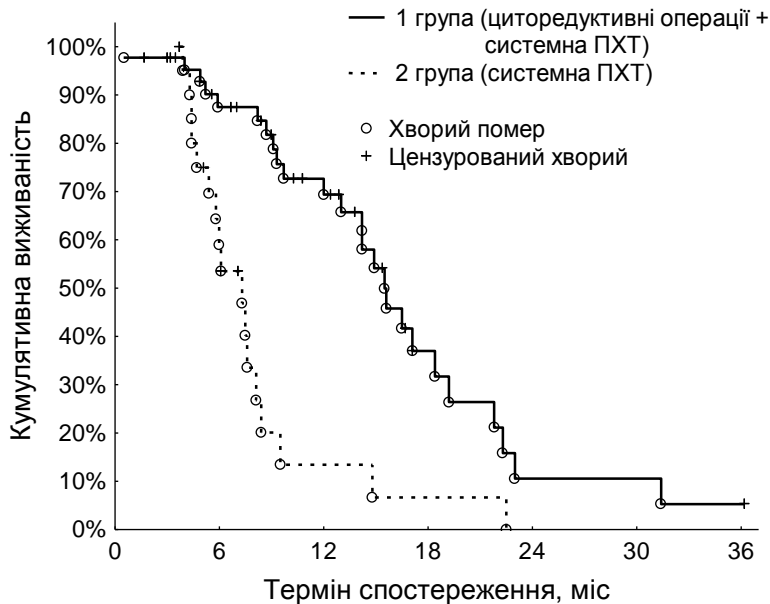


Рис. 5. Загальна кумулятивна виживаність хворих на КРР з КО 1 групи (циторедуктивна операція зі системною ПХТ) і 2 групи (тільки системна ПХТ)

Загальна кумулятивна 1-річна та 2-річна виживаність пацієнтів групи 1 становила, відповідно, 73,2 % та 11,0 %, у пацієнтів групи 2 1-річна виживаність дорівнювала 13,4 %, але тривалість життя жодного із них не досягнула 2-річного терміну після початку лікування (критерій Гехана-Вілкоксона, $p < 0,001$). Отже, за умови проведення комбінованого лікування (циторедуктивні операції + ПХТ) віддалені результати були кращими порівняно з такими за умови проведення лише ПХТ (табл. 9). Медіана загальної виживаності хворих групи 3, яким через протипоказання не проводили циторедуктивні операції і системну ПХТ, була надзвичайно низькою і склала лише 3,1 міс. Ніхто із хворих 3 групи не прожив більше 1 року від встановлення діагнозу КРР із КО.

Таблиця 9

Основні показники загальної виживаності хворих на КРР із КО 1, 2 та 3 груп

Група хворих	Кількість хворих, n	Медіана виживаності, міс	Загальна кумулятивна виживаність, %	
			1-річна	2-річна
1	44	15,5	73,2	11,0
2	21	7,3	13,4	0
3	22	3,1	0	0

Отже, поєднання хірургічного лікування зі системною ПХТ є пріоритетним підходом до лікування хворих на КРР з КО, оскільки покращує медіану їх загальної виживаності у порівнянні зі стандартним лікуванням, що включає застосування лише системної ПХТ.

Крім того, нами проведені однофакторний та багатофакторний аналізи клінічних показників для оцінки прогнозу виживаності у хворих на КРР з КО, яким виконали циторедуктивні операції. В результаті проведення монофакторного аналізу прогностичних факторів було виявлено залежність віддалених результатів хірургічного лікування хворих групи 1 від величини PCI (медіана виживаності 17,1 міс. при PCI 1–5; 9,7 міс. – при PCI 6–10; 5,1 міс. – при PCI \geq 11, $p < 0,001$), наявності екстраперитонеальних метастазів (медіана виживаності 15,6 міс. при їх відсутності і 8,7 міс. за їх наявності, $p = 0,046$) та повноти виконаного циторедуктивного втручання (медіана виживаності 16,5 міс. після повної циторедукції і 8,2 міс. після неповної циторедукції, $p = 0,003$) (табл. 10). Разом із тим, встановлена відсутність зв'язку віку, статі хворих, локалізації первинної пухлини, її гістологічного типу та ступеня диференціювання, терміну виникнення КО із загальною виживаністю хворих групи 1.

Чинники, які попередньо оцінювали в монофакторному аналізі, були використанні для створення статистичної моделі пропорційних ризиків Кокса у множинному аналізі (табл. 10). Множинний аналіз підтвердив, що індекс перитонеального карциноматозу (коефіцієнт ризику – 10,21, $p < 0,001$), наявність екстраперитонеальних метастазів (коефіцієнт ризику – 4,52, $p = 0,038$), а також повнота циторедукції (коефіцієнт ризику – 9,79, $p = 0,005$) є незалежними прогностичними чинниками, які мають статистично достовірний зв'язок із тривалістю життя пацієнтів після комбінованого лікування.

Таблиця 10

Результати однофакторного та багатофакторного аналізу клінічних факторів прогнозу виживаності у хворих на КРР з КО, яким виконали циторедуктивні операції

Прогностичний фактор		Вид аналізу прогностичних факторів			
		Монофакторний аналіз		Множинний аналіз	
		Медіана виживаності, міс	p	Коефіцієнт ризику (95 % ДІ)	p
Індекс перитонеального карциноматозу	PCI 1–5	17,1	<0,001	1,00	<0,001
	PCI 6–10	9,7		1,51 (1,02–4,78)	
	PCI \geq 11	5,1		10,21 (2,99–34,80)	
Екстраперитонеальні метастази	немає	15,6	0,046	1,00	0,038
	є	8,7		4,52 (1,08–18,82)	
Повнота циторедукції	CC-0	16,5	0,003	1,00	0,005
	CC-1, CC-2	8,2		9,79 (1,99–48,18)	

Індивідуальний ризик розвитку метакронного карциноматозу очеревини після радикального хірургічного лікування хворих на КРР. Маркер міжклітинної адгезії CD44 є одним із тих, що опосередковує прогресію пухлинного росту. Тому було вирішено з'ясувати зв'язок між експресією CD44 у пухлинних клітинах та розвитком метакронного КО у хворих на КРР. Імуногістохімічні дослідження CD44 у пухлинних клітинах хворих на КРР з/без КО (n=23) виявили його експресію у 52,2 % пухлин. Експресія цього маркера була дифузною або у вигляді окремих осередків по всьому гістологічному зрізу пухлини, що вказує на неоднаковий адгезивний потенціал пухлинних клітин у різних зонах пухлини. Відзначена варіабельність кількості CD44+-клітин у різних пухлинах та їх залежність від ступеня її диференціювання: більш високі значення рівня експресії CD44 були характерні для пухлин низького ступеня диференціювання. У 83,3% хворих на КРР з КО встановлено помірний і низький рівень експресії CD44 (у 58,3% та 25,0% хворих відповідно) (рис. 6). Натомість, у пухлинах більшості хворих на КРР без КО (81,8 %) імуногістохімічна реакція на CD44 не детектована.

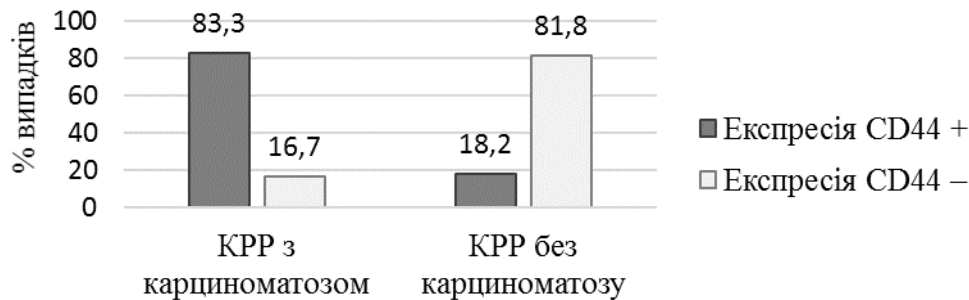


Рис. 6. Профіль експресії CD44 у пухлинних клітинах хворих на КРР з/без КО

Отримані дані свідчать, що у хворих із CD44+ – пухлинами товстої кишки ймовірність розвитку КО більша, ніж у таких при відсутності експресії CD44 у пухлині. Відносний ризик розвитку КО після радикальних операцій у хворих на КРР з позитивною реакцією на CD44 був у 4,58 разів вищим, ніж у хворих з негативною реакцією на CD44 ($p=0,0033$). Отже, експресію маркера міжклітинної адгезії CD44 можна вважати фактором ризику розвитку КО у хворих на КРР, що важливо для формування груп ризику прогресування раку, тобто можлива стратифікація хворих за вірогідністю розвитку інтраперитонеальних рецидивів.

Подальший однофакторний аналіз потенційних чинників ризику розвитку метакронного КО показав, що існує достовірний зв'язок ($p < 0,05$) ризику розвитку КО з віком, локалізацією пухлини, категорією T первинної пухлини, її гістологічним типом та ступенем диференціювання. Зв'язок цих чинників з імовірністю розвитку КО надалі проаналізували за допомогою методу логістичної регресії, в результаті якого було встановлено незалежні фактори підвищеного ризику КО: вік до 60 р., інвазія пухлиною серозного шару стінки кишки, гістологічний тип пухлини (муциозна аденокарцинома). У хворих із високим ступенем диференціювання КРР ризик КО зменшувався в 2,38 рази (95 % ДІ – 1,28–12,5) (табл. 11).

Багатофакторний аналіз незалежних факторів ризику розвитку метакронного КО

Фактор ризику	Відносний ризик	95 % ДІ
Вік до 60 років	5,34	1,18–24,25
Інвазія пухлиною серозного шару стінки кишки	4,83	1,19–11,73
Гістологічний тип пухлини – муцинозна аденокарцинома	7,45	1,15–38,43
Високий ступінь диференціювання	0,42*	0,08–0,78

Примітка. * зменшення ризику в 2,38 рази, 95 % ДІ – 1,28–12,5

Таким чином, встановлені незалежні фактори ризику розвитку КО після радикального хірургічного лікування хворих на КРР, які поряд із застосуванням мультизрізової КТ дозволяють виявити пацієнтів із підвищеним ризиком прогресування хвороби, що є надзвичайно важливим для ранньої діагностики імплантаційних метастазів та своєчасного персоналізованого лікування хворих.

ВИСНОВКИ

Карциноматоз очеревини у хворих на колоректальний рак є актуальною проблемою онкології. Це захворювання характеризується швидким прогресуванням і вкрай несприятливим прогнозом. Ефективність системної ПХТ, яка залишається стандартом у лікуванні хворих на КРР з КО, є незадовільною. Це зумовлює активні пошуки нових діагностично-лікувальних підходів, які б забезпечили суттєве збільшення тривалості життя пацієнтів. У даному напрямі перспективними є наукові дослідження, які присвячені своєчасній діагностиці КО методами радіологічної візуалізації, точній оцінці його розповсюдження та вивченню факторів ризику його розвитку. Набуває актуальності впровадження циторедуктивних операцій для лікування даної категорії хворих, але на сьогодні немає чітко обґрунтування показань та протипоказань до хірургічного лікування хворих на КРР з КО з урахуванням прогностичних факторів, які все ще остаточно не визначені.

1. Мультизрізова спіральна КТ є методом вибору для діагностики КО, що дозволяє точно встановити діагноз КРР з КО і визначити показання до циторедуктивних операцій у 83,3 % хворих проти 42,9 % при обстеженні однозрізовою КТ. Встановлено, що чутливість мультизрізової КТ є вищою, ніж однозрізової КТ (чутливість 70,9 % і 26,5 % відповідно) і дозволяє більш точно діагностувати пухлинні імпланти <0,5см, що важливо для розпізнавання початкових етапів прогресії пухлинного процесу по очеревині. Висока специфічність мультизрізової КТ забезпечує уникнення хибного завищення індексу РСІ та відмови від циторедуктивної операції.

2. Метахронний КО діагностується після хірургічного лікування хворих на КРР протягом перших 3 років у 86,4 % випадків, медіана часу до появи КО становить 14,5 міс. Найчастіше метастази уражають очеревину тазу (90,5 %) і центральної ділянки черевної порожнини (81,0 %). Частота розвитку КО залежить від ряду факторів: стадії КРР (77,0 % за IV стадії), локалізації КРР (70,1 % у хворих

на рак лівої половини товстої кишки, а також статі (частіше на 8% у жінок ніж у чоловіків). Головними чинниками, які визначають можливість проведення циторедуктивних операцій хворим на КРР з КО, є індекс РСІ 1-10 та відсутність екстраперитонеальних метастазів.

3. Комбіноване лікування (циторедуктивна операція та системна ПХТ) покращило показники загальної виживаності хворих на КРР з КО (медіана виживаності – 15,5 міс., 1-річна виживаність – 73,2 %) порівняно з результатами лікування лише системною ПХТ (медіана виживаності – 7,3 міс., 1-річна виживаність – 13,4 %, $p < 0,001$). Частота розвитку післяопераційних ускладнень внаслідок циторедуктивних операцій у хворих на КРР з КО складає 15,9 %, післяопераційна смертність – 2,3 %.

4. Ефективність комбінованого лікування хворих на КРР з КО після циторедуктивних операцій та системної ПХТ достовірно залежить від рівня РСІ (медіана виживаності при РСІ 1-5 – 17,1 міс., РСІ 6-10 – 9,7 міс. і РСІ > 10 – 5,1 міс., $p < 0,001$), наявності або відсутності екстраперитонеальних метастазів (медіана виживаності за їх наявності – 8,7 міс., за їх відсутності – 15,6 міс., $p = 0,038$) і ступеня циторедукції (медіана виживаності при СС-0 – 16,5 міс., СС-1 і СС-2 – 8,2 міс., $p = 0,005$).

5. Встановлено прямий зв'язок між експресією CD44 в пухлині товстої кишки та ймовірністю розвитку імплантаційних метастазів по очеревині. У хворих із CD44⁺-пухлинами товстої кишки ризик розвитку метакронного КО в 4,58 рази вищий ніж у хворих, в яких експресія CD44 в клітинах КРР відсутня ($p = 0,0033$).

6. Ризик розвитку метакронного КО у хворих на КРР після радикальних операцій зростає за наявності таких факторів як вік пацієнта до 60 р. (в 5,34 разів), інвазія пухлиною всіх шарів стінки товстої кишки (в 4,83 рази), гістологічний тип пухлини – муцинозна аденокарцинома (в 7,45 разів). Фактором зниженого ризику розвитку метакронного КО є високий ступінь диференціювання пухлини.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У тактиці лікування хворих на КРР необхідно притримуватись індивідуального підходу з урахуванням клінічних особливостей пухлинного процесу та розповсюдження КРР. Циторедуктивні операції рекомендується проводити хворим на КРР з КО після їх комплексного обстеження із застосуванням мультисрізової спіральної КТ і встановлення хірургічної можливості повної циторедукції перитонеальних імплантатів. Необхідно утримуватись від проведення циторедуктивної операції у хворих з РСІ > 10 та наявністю екстраперитонеальних метастазів, якщо видалення всіх метастазів є технічно недосяжним.

2. Хворим на КРР з КО при РСІ 1–10 доцільно проводити циторедуктивну операцію в об'ємі повної циторедукції (СС-0) у поєднанні з системною ПХТ.

3. Для хворих на КРР із КО, в яких рівень РСІ перевищує 10 та наявні екстраперитонеальні метастази, рекомендується обмежити лікувальну тактику шляхом проведення лише системної ПХТ без виконання циторедуктивних операцій,

оскільки вони є неефективними і не покращують показники виживаності таких хворих.

4. Дослідження експресії CD44 у пухлинних клітинах КРР є необхідним етапом комплексного обстеження хворих, а високі показники експресії цього молекулярного маркера адгезії клітин – показником ймовірності розвитку імплантаційних метастазів по очеревині, що є підставою для віднесення таких хворих до групи підвищеного ризику прогресії КРР.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Т.Г. Фецич, А.П. Ревура, М.Г. Зубарєв, Р.Р. Ярема. Сучасні можливості лікування метастатичного колоректального раку // Онкологія. – 2012. – Т. 14, № 2. – С. 93–96 (*Дисертант провів аналітичний огляд джерел літератури, опрацював та узагальнив зібрані дані, сформулював висновки, оформив роботу*).

2. А.П. Ревура, Т.Г. Фецич, О.І. Тросюк, Ю.П. Милян, Ю.Я. Ігуменцев, В.В. Пижевський, Р.Л. Бойко, Р.Д. Шиян, Б.М. Матусяк, А.В. Москва. Ефективність комп'ютерної томографії для діагностики карциноматозу очеревини у хворих на колоректальний рак // Хірургія України. – 2014. – № 4. – С. 24–28 (*Дисертант провів огляд літератури, зібрав матеріал для дослідження, брав участь в інтерпретації та статистичному аналізі результатів*).

3. А.П. Ревура, Т.Г. Фецич, Ю.П. Милян. Роль спіральної комп'ютерної томографії в діагностиці та плануванні лікування хворих на колоректальний рак з карциноматозом очеревини // Український радіологічний журнал. – 2015. – Т. XXIII, № 4. – С. 5–10 (*Дисертантом проведено аналіз наукової літератури, збір та аналіз клінічного матеріалу, узагальнення результатів*).

4. А.П. Ревура, Т.Г. Фецич, Р.Д. Шиян. Предиктори карциноматозу очеревини у хворих на колоректальний рак // Клінічна хірургія. – 2015. – № 12. – С. 17–19 (*Дисертантом проведено збір клінічного матеріалу, статистичний аналіз даних і узагальнення результатів дослідження*).

5. А.П. Ревура, Т.Г. Фецич, Л.В. Боднар, В.Я. Чуба. Імуногістохімічне дослідження експресії CD44 у хворих на колоректальний рак з перитонеальними метастазами // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – Вип. 4, Т. 2 (125). – С. 215–218 (*Дисертант провів огляд наукової літератури, брав участь в заборі гістологічного матеріалу, виконав інтерпретацію і аналіз результатів*).

6. Т.Г. Фецич, А.П. Ревура. Ефективність хірургічного лікування карциноматозу очеревини у хворих на колоректальний рак // Галицький лікарський вісник. – 2016. – Т. 23, № 3. – С. 77–79 (*Дисертант брав участь в обстеженні та лікуванні хворих, зібрав клінічний матеріал, виконав статистичний аналіз результатів дослідження та їх узагальнення*).

7. А.П. Ревура, Т.Г. Фецич. Особливості діагностики та лікування хворих на колоректальний рак з синхронним карциноматозом очеревини // Матеріали XV конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (СФУЛТ), 16-18 жовтня 2014 р., м. Чернівці, Україна. – Українські медичні вісті. – 2014. – Т. 11, № 1-4. – с. 320.

8. А.П. Ревура, Т.Г. Фецич. Чинники ризику розвитку карциноматозу очеревини при раку товстої кишки // Матеріали ХХІІІ з'їзду хірургів України, 21-23 жовтня 2015 р., м. Київ, Україна. – Клінічна хірургія. – 2015. – с. 180.

9. А.П. Ревура, Т.Г. Фецич. Експресія CD44 як предиктор карциноматозу очеревини у хворих на колоректальний рак // Тези першої міжвузівської науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні проблеми лабораторної медицини», 17-18 грудня 2015 р., м. Харків, Україна. – 2015. – с. 75.

10. Т.Г. Фецич, А.П. Ревура. Ефективність циторедуктивних операцій в лікуванні хворих на колоректальний рак з карциноматозом очеревини // Матеріали ХІІІ з'їзду онкологів та радіологів України, 26-28 травня 2016 р., м. Київ, Україна. – 2016. – с. 89.

АНОТАЦІЯ

Ревура А.П. Циторедуктивні операції у хірургічному лікуванні хворих на колоректальний рак з карциноматозом очеревини. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.07 – онкологія. – Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ, 2018.

Дисертація присвячена дослідженню ефективності циторедуктивних операцій у хворих на колоректальний рак з карциноматозом очеревини, вивченню інформативності комп'ютерно-томографічної діагностики для встановлення розповсюдженості процесу і вибору методу лікування та визначенню факторів ризику розвитку карциноматозу очеревини із врахуванням морфологічних особливостей пухлини. Встановлено, що факторами ризику розвитку метакронного карциноматозу очеревини у хворих на колоректальний рак є вік до 60 років, інвазія пухлиною серозного шару стінки кишки, гістологічний тип пухлини – муциозна аденокарцинома. Мультизрізова спіральна КТ є найбільш доцільним методом для діагностики карциноматозу очеревини, що дозволяє визначити показання до проведення циторедуктивних операцій.

На основі аналізу віддалених результатів хірургічного лікування показано, що циторедуктивні операції доцільно виконувати хворим на колоректальний рак з карциноматозом очеревини без екстраперитонеальних метастазів, із індексом РСІ 1–10 та при досягненні повної циторедукції з наступним проведенням системної ПХТ. У таких хворих циторедуктивні операції дозволяють достовірно покращити показники віддаленої виживаності хворих у порівнянні з паліативною ПХТ.

Ключові слова: колоректальний рак, карциноматоз очеревини, циторедуктивні операції, післяопераційні ускладнення, післяопераційна летальність, загальна виживаність, комп'ютерна томографія, фактори ризику.

АННОТАЦИЯ

Ревура А.П. Циторедуктивные операции в хирургическом лечении больных колоректальным раком с карциноматозом брюшины. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.07 – онкология. – Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, Киев, 2018.

Диссертация посвящена исследованию эффективности циторедуктивных операций у больных колоректальным раком (КРР) с карциноматозом брюшины, определению факторов риска развития карциноматоза брюшины с учетом морфологических особенностей опухоли, изучению информативности компьютерно-томографической диагностики для установления распространенности опухолевого процесса и выбора метода лечения больных.

Методом логистической регрессии установлено, что независимыми факторами повышенного риска развития метастатического карциноматоза брюшины у больных колоректальным раком являются возраст до 60 лет (относительный риск – 5,34; 95% доверительный интервал – 1,18–24,25), инвазия опухолью серозного слоя стенки кишки (относительный риск – 4,83; 95% доверительный интервал – 1,19–11,73), гистологический тип опухоли – муцинозная аденокарцинома (относительный риск – 4,83; 95% доверительный интервал – 1,15–38,43), а также фактор пониженного риска – высокая степень дифференцировки опухоли (относительный риск – 0,42; 95% доверительный интервал – 0,08–0,78). Выявленные независимые факторы риска карциноматоза брюшины после радикального хирургического лечения КРР позволяют идентифицировать пациентов с повышенным риском прогрессирования болезни, что является важным для ранней диагностики имплантационных метастазов и своевременного лечения.

В результате проведенного анализа информативности компьютерной томографии установлено, что общая чувствительность односрезовой компьютерной томографии составила 26,5 % (доверительный интервал 21,3–31,7 %) и отражает относительно низкий потенциал метода для подробной визуализации отдельных имплантатов у пациентов с карциноматозом брюшины. В свою очередь, общая чувствительность мультисрезовой компьютерной томографии была выше и составила 70,9 % (доверительный интервал 66,0–75,8 %). Выявлена зависимость чувствительности компьютерной томографии от размеров имплантационных метастазов. Доля истинно положительных результатов достоверно увеличивалась с увеличением диаметра метастазов ($p < 0,001$). Чувствительность компьютерной томографии была наименьшей (односрезовой – 8,7 %, мультисрезовой – 41,8 %) при размерах опухолей менее 0,5 см, наибольшей (односрезовой – 87,5 %, мультисрезовой – 100,0 %) при размерах более 5 см. Мультисрезовая спиральная компьютерная томография является методом выбора для диагностики карциноматоза брюшины, позволяет определить показания к циторедуктивным операциям.

Непосредственные и отдаленные результаты лечения проанализированы у 87 больных КРР с карциноматозом брюшины, которые были разделены на 3 группы в зависимости от того, какие методы лечения были применены после обнаружения

карциноматоза брюшины. Циторедуктивные операции выполнили 44 пациентам первой группы. Больным этой группы также были назначены 2 курса неоадьювантной и 4 курса адьювантной ПХТ. Во вторую группу вошел 21 больной, которых лечили только системной ПХТ. Для 22 пациентов третьей группы использовали только методы лечения, которые имели исключительно паллиативный характер.

Целью проведения циторедуктивных операций было полное удаление первичной или рецидивной опухоли толстой кишки, а также перитонеальных метастазов путем проведения париетальной и висцеральной перитонектомии. Циторедуктивные операции носили комбинированный характер, а объем вмешательств определялся локализацией первичной опухоли, распространением карциноматоза брюшины, сроками его развития (синхронный или метакронный), наличием рецидивных опухолей, гематогенных метастазов в печень.

По завершении циторедуктивной операции у больных 1 группы определяли показатель полноты циторедукции, указывающий на наличие и размеры резидуальных имплантационных метастазов на брюшине. В 37 (84,1%) из 44 больных циторедуктивная операция была проведена в объеме полной циторедукции (CC-0). Было установлено наличие статистически достоверной прямой корреляционной связи между показателями перитонеального индекса рака (PCI) и CC (коэффициент ранговой корреляции Спирмена $\rho = 0,56$, $p < 0,05$). Больным с низким индексом PCI чаще выполняли циторедуктивную операцию в объеме полной циторедукции, чем больным с высоким индексом PCI.

Больным КРР (n=34) с карциноматозом брюшины, осложненным хронической обтурационной непроходимостью, были выполнены паллиативные операции, а циторедуктивные операции не выполнялись из-за тяжелого состояния больных вследствие осложнения или нерезектабельного злокачественного процесса.

Общая частота послеоперационных осложнений у больных КРР с карциноматозом брюшины, которым выполнили циторедуктивные операции, составила 15,9%. Уровень послеоперационной смертности составил 2,3%.

На основе анализа отдаленных результатов хирургического лечения показано, что циторедуктивные операции целесообразно выполнять больным на колоректальный рак с карциноматозом брюшины без экстраперитонеальных метастазов, с индексом PCI 1-10 и при достижении полной циторедукции с последующим проведением системной ПХТ. При приемлемых уровнях послеоперационных осложнений и летальности больных циторедуктивные операции позволяют достоверно улучшить показатели отдаленной выживаемости больных по сравнению с паллиативной химиотерапией.

Ключевые слова: колоректальный рак, карциноматоз брюшины, циторедуктивные операции, послеоперационные осложнения, послеоперационная летальность, общая выживаемость, компьютерная томография, факторы риска.

SUMMARY

Revura A.P. Cytoreductive surgery in surgical treatment of patients with colorectal cancer and peritoneal carcinomatosis. – The Manuscript.

The thesis for scientific degree of candidate of medical sciences in speciality 14.01.07 – oncology. – R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, 2018.

This research focuses on evaluation of the efficacy of cytoreductive surgery in patients with colorectal cancer and peritoneal carcinomatosis, on the study of diagnostic value of computed tomography for the estimation of disease spread and choice of treatment and on identification of risk factors for peritoneal carcinomatosis taking into account the morphological features of the tumor. Age of less than 60 years, tumor invasion of serous layer of the bowel wall and tumor histological type of mucinous adenocarcinoma were found to be risk factors for developing metachronous peritoneal carcinomatosis in patients with colorectal cancer. Multi-slice spiral computed tomography is the method of choice for the diagnosis of peritoneal carcinomatosis that allows to determine indications for cytoreductive surgery.

Based on the analysis of long-term results of surgical treatment it was shown that cytoreductive surgery followed by systemic chemotherapy is recommended to carry out in patients with colorectal cancer and peritoneal carcinomatosis without extraperitoneal metastases, with PCI 1–10 and when complete cytoreduction is possible to be performed. Cytoreductive surgery features an acceptable level of postoperative complications and mortality and allows to significantly improve long-term survival compared with palliative chemotherapy.

Key words: colorectal cancer, peritoneal carcinomatosis, cytoreductive surgery, postoperative complications, postoperative mortality, overall survival, computed tomography, risk factors.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

КРР – колоректальний рак

КО – карциноматоз очеревини

КТ – комп'ютерна томографія

ПХТ – поліхіміотерапія

СС – показник повноти циторедукції (Completeness of Cytoreduction Score)

РСІ – перитонеальний індекс раку (Peritoneal Cancer Index)

TNM – міжнародна класифікація злоякісних пухлин

ДІ – довірчий інтервал

в/в крапл. – внутрішньовенно краплинно