

Напольская Е.В.^{1,2}, Цикоридзе М.Ю.², Абдулаев М.А.¹, Топузов Э.Э.¹, Топузов Э.Г.¹

Сравнительный анализ существующих прогностических шкал циторедуктивных операций на печени по поводу метастазов колоректального рака

1 - СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, 2 - ГБУЗ «СПбКНПЦСВМП(о)», Санкт-Петербург

Abdulaev M.A., Napolskaia E.V., Tsikoridze M.Y., Topuzov E.E., Topuzov E.G.

Comparative analysis of existing prognostic scales of cytoreductive operations on liver metastases of colorectal cancer

Резюме

В статье выполнен обзор по данным современной отечественной и зарубежной литературы существующих прогностических шкал циторедуктивных операций на печени по поводу метастазов колоректального рака в печени для улучшения отбора пациентов на хирургическое лечение.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастазы в печени, циторедуктивные операции, прогностические шкалы

Summary

In the article there is an overview of existing prognostic scales for cytoreductive operations on liver metastases of colorectal cancer in the liver to improve patient selection for surgery, according to the modern domestic and foreign literature.

Key words: colorectal cancer, liver metastases, cytoreductive operations, prognostic scales

Введение

Цель исследования: улучшение ближайших и отдаленных результатов лечения больных с метастазами колоректального рака в печени, используя модели отбора пациентов для хирургического лечения и малоинвазивных методов лечения, основанных на современных прогностических шкалах.

Задачи исследования: провести оценку современных прогностических шкал и моделей, используемых для прогнозирования результатов циторедуктивных операций на печени, определение непосредственных прогностических факторов, влияющих на общую и безрецидивную выживаемость больных колоректальным раком с метастазами в печени.

Актуальность: По данным статистики, заболеваемость раком ободочной и прямой кишки растет с каждым годом, как среди мужчин, так и среди женщин. Каждый год во всем мире выявляется около 1200000 новых случаев рака ободочной и прямой кишки, и около 700 тысяч людей ежегодно умирают от этой патологии. [1]. Заболеваемость раком ободочной и прямой кишки в России также высока, как и во всем мире. Отмечается значительное различие в заболеваемости между развитыми и развивающимися странами. В России наибольшее число заболевших так же регистрируется в промышленных районах страны, экономически более развитых - в Центральном и Северо-Западном округах. [2].

Все большую популярность приобретает концепция, рассматривающая изолированные метастазы в печени как самостоятельное заболевание, это может объяснить возросший интерес к хирургическому лечению метастазов в печени и операциям на первичной опухоли при наличии отдаленных метастазов. [3] В настоящее время используется классификация резекций печени, принятая в Брисбене в 2000 году, основанная на анатомическом делении сосудов и протоков печени. [4] Выполняются также неанатомические резекции печени, которые в литературе также называются краевыми, атипичными или частичными.

Улучшение результатов возможно при планировании лечения, основанном на выявлении различных прогностических факторов. Именно учитывая определенные факторы, можно понять, нуждается ли больной колоректальным раком в получении адьювантного лечения после операции или нуждается ли больной метастатической формой рака в выполнении циторедуктивных операций, продлит ли это его жизнь или, наоборот, приведет к довольно тяжелому послеоперационному периоду и отсутствию успеха в общей выживаемости.

Поиск прогностических факторов в хирургии метастатического колоректального рака очень важен, так как позволяет еще на предоперационном этапе провести отбор пациентов, которым показаны циторедуктивные операции, а также избежать выполнение операций у пациентов, которым это не показано.

На современном этапе существует более десяти прогностических шкал.

В 2005 году был создан международный регистр LiverMetSurvey (livermetsurvey.org), целью которого является сбор и анализ данных о результатах хирургического лечения пациентов с метастазами колоректального рака в печени для выявления прогностических факторов и для создания в будущем международного руководства по оптимальной тактике лечения таких больных. [5]

Наиболее популярной у гепатохирургов шкалой является Fong Score, разработанная в США на основании данных о хирургическом лечении 1001 пациента с 1985 по 1998 г. [6].

Было выявлено 7 значимых и независимых факторов плохого прогноза: позитивные края резекции, внепеченочное распространение заболевания, положительный статус регионарных лимфоузлов первичной опухоли, безрецидивный интервал от лечения первичной опухоли до появления метастазов менее 12 месяцев, более одного метастаза в печени, наибольший размер метастаза в печени более 5 см, уровень раково-эмбрионального антигена более 200 нг/мл. Наиболее значимыми факторами, влияющими на исход лечения, оказались положительный край резекции и наличие внепеченочных метастазов. Эти показатели, по мнению авторов, должны быть противопоказанием к циторедуктивным операциям на печени. Остальные факторы не могут быть абсолютными противопоказаниями к операции и должны рассматриваться индивидуально.

Основываясь на собственных данных, исследователи вывели шкалу оценки факторов риска, где основными факторами риска являются: статус лимфоузлов первичной опухоли, время до появления метастазов в печени менее 12 месяцев, количество метастазов более одного, предоперационный уровень раково-эмбрионального антигена более 200 нг/мл, размер наибольшего метастаза более 5 см.

Коллектив авторов из Германии во главе с Scheele J проанализировал результаты лечения 434 пациентов с 1960 по 1992 годы, из них 350 пациентам выполнена R0-резекция метастазов в печени. Выявлены следующие факторы, связанные с неблагоприятным прогнозом: наличие метастатически-пораженных мезентериальных лимфоузлов, Grade III/IV дифференцировки первичной опухоли, синхронное выявление метастазов с первичной опухолью, сателлитные метастазы, диаметр метастаза более 5 см, повышение предоперационного уровня раково-эмбрионального антигена, минимальное расстояние до края резекции, наличие внепеченочных метастазов и неанатомические резекции печени. Также авторы показали, что при наличии одинаковых прогностических факторов, результаты лечения больных раком ободочной кишки были лучше, чем больных раком прямой кишки. [7]

Исследователи из Китая, основываясь на данных о 127 пациентах, перенесших циторедуктивные операции на печени по поводу колоректальных метастазов, исследовали следующие факторы, влияющие на отдаленные результаты лечения: характеристики первичной опухоли

– pTстадию, pNстадию, дифференцировку опухоли и наличие сосудистой инвазии, характеристики метастазов в печени – синхронность с первичной опухолью, диаметр, число метастазов, локализацию в одной или обеих долях, наличие позитивного края резекции. По данным авторов, независимыми факторами неблагоприятного прогноза являются: микроскопический край резекции, объем распределения метастазов в печени и число метастазов. [8] Nordlinger с соавторами в своей работе предложили прогностическую шкалу, в которой выявлено 7 независимых факторов неблагоприятного прогноза: край резекции менее 1 см, диаметр наибольшего очага более 5 см, 4 и более метастазов в печени, менее 2 лет со времени выявления первичной опухоли до появления метастазов, N1 стадия первичной опухоли, прорастание первичной опухоли до серозной оболочки, возраст пациента старше 60 лет. [9]

В 1999 году Iwatsuki с соавторами предложили оценочную шкалу, в которой неблагоприятными прогностическими факторами являлись: размер метастаза более 8 см, количество метастазов более 3, билобарное поражение печени, интервал от первичной опухоли до появления метастазов в печени менее 30 месяцев. [10]

В 2007 году Malik с соавторами предложили прогностическую шкалу, в которой оценивались такие факторы, как C-реактивный белок и количество метастазов в печени. [11] Эти факторы оценивались на предоперационном этапе. Zakaria с соавторами в 2007 году предложили свою шкалу, оценивающую следующие факторы: размер метастаза, N-стадию первичной опухоли, временной интервал от выявления первичной опухоли до появления метастазов в печени, метастатическое поражение лимфоузлов гепатодуоденальной связки. [12]

В 2008 году в Великобритании предложен Бейсингстоукский прогностический индекс, оценивающий 7 независимых факторов: количество метастазов более 3, поражение лимфоузлов первичной опухоли, низкая дифференцировка первичной опухоли, наличие внепеченочных метастазов, наибольший размер очага 5 см и более, уровень раково-эмбрионального антигена более 60 нг/мл, позитивный край резекции. [13]

Немецкие ученые показали роль предоперационного уровня гемоглобина, как возможного прогностического маркера отдаленных результатов. Анемия в предоперационном периоде статистически значимо связана со снижением общей выживаемости после резекции метастазов колоректального рака в печени. Тромбоцитоз же являлся не частой находкой и существенно не влиял на выживаемость. [14]

Материалы и методы

Выполнен анализ литературы по теме, проанализированы существующие прогностические шкалы и модели.

Проанализированные также современные шкалы прогнозирования результатов операций на печени по поводу метастатического поражения колоректальным раком. Универсальных критериев оценки нет, авторы оценивают различные факторы, наиболее часто встречающиеся

факторы – количество метастазов в печени, однако, этот фактор считается разными авторами по-разному – от 1 до 8. Также часто оценивается фактор времени от выявления первичной опухоли до появления метастазов, разными авторами оцениваются также разные временные промежутки (от 12 до 30 месяцев). Оценка размера метастаза отличается в разных шкалах (от 5 до 8 см). Оценка раково-эмбрионального антигена в разных шкалах также имеет разброс от 30 до 200 нг/мл.

Заключение

В настоящее время предложено несколько вариантов лечения изолированных метастазов в печени, как малоинвазивных методов, так и более агрессивных хирургических методов. Однако, до сих пор остается открытым вопрос об очередности назначения того или иного метода лечения, что требует дальнейшего изучения. В настоящее время, учитывая успехи в развитии конверсионной химиотерапии, развитие таргетной терапии, использование новой операционной техники может улучшить результаты лечения пациентов даже с наличием неблагоприятных

факторов. Таким образом, на современном этапе не существует универсальной прогностической шкалы, которая могла бы удовлетворять всем требованиям. ■

Напольская Елена Викторовна, аспирант кафедры госпитальной хирургии имени Опделя СЗГМУ имени И И Мечникова, г Санкт-Петербург, врач-онколог ГБУЗ «СПбКНПЦСВМП(о)», г. Санкт-Петербург. **Цикоридзе М.Ю.**, заведующий онкоабдоминальным отделением ГБУЗ «СПбКНПЦСВМП(о)», г. Санкт-Петербург. **Абдулаев М.А.**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии имени Опделя СЗГМУ имени И И Мечникова, г Санкт-Петербург. **Толузов Э.Э.**, д.м.н., заведующий кафедрой госпитальной хирургии имени Опделя СЗГМУ имени И И Мечникова, г Санкт-Петербург. **Толузов Э.Г.**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии имени Опделя СЗГМУ имени И И Мечникова, г Санкт-Петербург. Автор, ответственный за переписку: **Напольская Е.В.**, 188662, Ленинградская область, Всеволожский район, п. Мурино, 7, кв 415, +7911222797, collibria@yandex.ru, napev85@gmail.com

Литература:

1. А.В. Беглева, А.Б. Моисеенко, А.В. Гуляев. Современные представления о прогностических факторах колоректального рака. *Вопросы онкологии*. 2011, том 57, № 3.
2. Боровик В.В. Комбинированное лечение синхронных метастазов колоректального рака в печень. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Санкт-Петербург, 2004.
3. Патютко В И, Котельников А Г, Мамонтов К.Г. и др. непосредственные результаты резекции печени по поводу метастазов колоректального рака. *Онкологическая колопроктология* 2014;(1):14-20
4. Belghiti J, Clavien PA, Gadzijev E, Garden JO, Lau W, Makuuchi M, et al. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resection. *HPB: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2000;2(3):7
5. О.Г. Скитечко, Л.О. Палищук, А.Л. Беджанян, М.Н. Секачева, Н.К. Чардаров, Н.Н. Базмет, А.Ю. Бирюков, Т.О. Скитечко, анализ отделенных результатов Анализ отделенных результатов комбинированного лечения больных комбинированного лечения больных метастазами колоректального рака в печени метастазами колоректального рака в печени с использованием международной базы с использованием международной базы данных LiverMetSurvey: *Анналы хирургической гепатологии*. 2012. Т17. №3. С17-26.
6. Yuman Fong, Joseph Fortner, Ruth L. Sun, BA, Murray F. Brennan, MD, and Leslie H. Blumgart. Clinical Score for Predicting Recurrence After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer: Analysis of 1001 Consecutive Cases. *Ann Surg*. 1999 Sep; 230(3): 309
7. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg*. 1995 Jun-Feb;19(1):59-71.
8. Zhou L, Zhag G, Tang T, Lian R, Wang W. Retrospective analysis of clinical and pathologic risk factors in liver resection for hepatic colorectal metastases. *J Can Res Ther* 2013; 9:178-82.
9. 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 1865 patients. *Association Franciase de Chirurgie. Cancer* 1996; 77(7):1254-62.
10. Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga JR, Marsh JW, Dodson F, Bonham AC, et al. Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. *Journal of the American College of Surgeons*. 1999;189(3):291-9
11. Malik HZ, Prasad KR, Halazun KJ, Aldoori A, Al-Mukhtar A, Gomez D, et al. Preoperative prognostic score for predicting survival after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2007;246(5):806-14
12. Zakaria S, Donohue JH, Que FG, Farnell MB, Schleck CD, Ilstrup DM, et al. Hepatic resection for colorectal metastases: value for risk scoring systems? *Ann Surg*. 2007;246(2):183-91
13. Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, O'Rourke T, John TG. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg*. 2008;247(1):125-35)
14. Kulik U, Schrem H, Bektas H, Klempnauer J, Lehner F. Prognostic relevance of hematological profile before resection for colorectal liver metastases. *J Surg Res*. 2016 Dec;206(2):498-506. doi: 10.1016/j.jss.2016.08.012. Epub 2016 Aug 12