DOI: https://doi.org/10.31640/LS-2024-1-04

UDC УДК 61

Полясний В. О., *доктор медичних наук, професор,*
ORCID ID: 0000-0002-6484-2827,
Міжнародний гуманітарний університет, https://mgu.edu.ua, Одеса, Україна,
Збройні Сили України

Сулаєва О. М., *доктор медичних наук, професор,*
ORCID ID: 0000-0002-9614-4652, Scopus Author ID: 56786234000,
Медична лабораторія CSD, Київ, Україна,
oksana.sulaieva@gmail.com

Машуков А. О., *доктор медичних наук, доцент,*
ORCID ID: 0000-0001-6925-4218, Scopus Author ID: 57209283249,
Міжнародний гуманітарний університет, https://mgu.edu.ua, Одеса, Україна,
Одеський регіональний клінічний протипухлинний центр Одеської обласної ради, Одеса, Україна,
mashukster@gmail.com

Ковалевська Л. А., *доктор медичних наук, професор,*
ORCID ID: 0000-0002-2930-2155,
Міжнародний гуманітарний університет, https://mgu.edu.ua, Одеса, Україна,
Неврологічний центр «Експерт Хелс", Одеса, Україна

Браїловська В. В., *асистент кафедри,*
ORCID ID: 0009-0006-8791-1772,
Міжнародний гуманітарний університет, https://mgu.edu.ua, Одеса, Україна,
veronika.boshkova@gmail.com

Браїловський Б. Ю., *викладач кафедри,*
ORCID ID: 0009-0003-7832-9113,
Міжнародний гуманітарний університет, https://mgu.edu.ua, Одеса, Україна,
bbogdan75@gmail.com

ВПЛИВ КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПУХЛИНИ НА ВІДДАЛЕНУ ВИЖИВАНІСТЬ ПРИ ПРОКСИМАЛЬНОМУ КОЛОРЕКТАЛЬНОМУ РАКУ

Анотація. *Стаття присвячена вивченню виживаності при колоректальному раку та впливу деяких загальних клінічних факторів на тривалість життя наших пацієнтів. Колоректальний рак (КРР) є актуальною проблемою сучасності та сучасної онкології, оскільки захворюваність на КРР постійно зростає. Вважається, що розвиток КРР у 50 % усіх випадків пов'язаний зі способом життя та тривалим впливом канцерогенів. Генетичні чинники відіграють вирішальну роль у 5-20 % випадків. Встановлено, що від 20 до 50 % хворих на КРР при первинному виявленні вже мають віддалені метастази. Розуміння біології раку товстої кишки ґрунтується на аналізі ступеня агресивності його перебігу, виживаності пацієнтів, впливу проведених оперативних та комбінованих методів лікування на перебіг захворювання та наявності ряду інших факторів,*

© В. О. Полясний, О. М. Сулаєва, А. О. Машуков, Л. А. Ковалевська, В. В. Браїловська, Б. Ю. Браїловський, 2024

які ще не повністю зрозумілі клініцистам (вплив прихованих метастазів, циркулюючих ракових клітин, генетичних причин тощо). Пухлини проксимального відділу товстої кишки – це пухлини, що локалізуються в сліпій кишці, висхідному та печінковому згинах товстої кишки, тобто власне пухлини правої половини товстої кишки. Чим проксимальніше пухлина була розташована в правій половині товстої кишки, тим довше жили пацієнти. Через 24 місяці спостереження тривалість спостереження за пацієнтами з пухлинами сліпої кишки, висхідної ободової кишки та печінкового кута становила 71,43 %, 63,64 % і 72,73 % відповідно. За період спостереження 32 місяці: 42,86 %, 36,36 %, 18,18 %. За період спостереження 55 місяців: 14,29 %, 9,09 %, 0 % відповідно. Таким чином, біологія була ключовим фактором, оскільки групи були еквівалентними за стадією, частотою ураження лімфатичних вузлів і ступенем диференціації пухлини. Тому, з нашої точки зору, виділення правобічної РТК, p-РТК в окрему нозоформу має клінічно значущий характер: саме в правій половині товстої кишки частіше зустрічається токсикоанемічна форма; рідше (майже ніколи) – обтураційна, значно більш характерна для лівостороннього раку, l-RTK. Як правило, пухлини правої кишки мають такий геномний контекст: гіперметилювання MLH1, мутація BRAF і MSI високого ступеня, тоді як пухлини лівої кишки є мутантними p53 і KRAS.

Ключові слова: *проксимальний колоректальний рак; хірургічне лікування; загальна виживаність; метод Каплана-Мейєра; клініко-морфологічна характеристика пухлини; геном.*

ВСТУП

За даними Американського товариства клінічної онкології (ASCO) та Європейського товариства медичної онкології (ESMO) поняття КРР включає рак ободової кишки та рак прямої кишки. КРР є дуже розповсюдженим захворюванням серед пацієнтів з онкопатологією і займає третє місце за частотою злоякісних новоутворень у чоловіків та друге місце у жінок. За даними літератури, у світі є більше 3,5 млн. хворих на рак товстої кишки, яких було виявлено впродовж останніх років, також щорічно діагностується до 1 мільйона нових випадків раку цієї локалізації. Рівень захворюваності на КРР вищий в індустріалізованих, розвинутих країнах та постійно підвищується. Захворюваність на КРР в Україні становить 41 на 100 тис., в абсолютних числах – це майже 19 тис. нових випадків щороку, при цьому щорічний приріст у регіонах - 3-4 %. За даними Національного канцер-реєстру України, КРР посідає третє місце у структурі смертності від злоякісних новоутворень [3]. В Україні за останні 10 років захворюваність зросла більш ніж на 30 % [4].

КРР на ранніх стадіях зазвичай протікає безсимптомно чи малосимптомно, через що часто першими проявами захворювання є симптоми ускладнень (ознаки обтураційної кишкової непрохідності, кровотечі чи перфорації за рахунок некрозу пухлини, інвазії пухлини в інші органи, інфекційно-запальні параканкрозні процеси та ін.). До 70 % і більше хворих надходять до стаціонару на пізніх стадіях захворювання. Незважаючи на те, що переважна кількість хворих на КРР старше 50 років, є відомості, що частота цього захворювання у пацієнтів молодого віку збільшується. За даними літератури (за даними Regio B., Bussey H.J.R. "The pathology and prognosis of carcinoma of the rectum in the young"), у молодому віці КРР протікає більш несприятливо та агресивно, збільшується відсоток залучення у патологічний процес лімфатичних вузлів та відсоток ускладнених випадків КРР (з некрозами пухлини, перфорацією та ін.) Вік пацієнта є вторинним прогностичним фактором [5]. За даними літератури, у жінок прогноз кращий, ніж у чоловіків [6].

Як відомо, тривалість життя пацієнтів з КРР найбільше пов’язана із стадією захворювання.

За даними ASCO (2017 рік), у Сполучених Штатах Америки у пацієнтів з КРР на I та II стадіях рівень п›ятирічної виживаності становить до 90 %, на III стадії – до 70 % та на IV – до 13 %. Важливими прогностичними показниками у пацієнтів з онкозахворюваннями є безрецидивна та загальна виживаність. Аналіз виживаності (аналіз настання подій) є методом, за допомогою якого протягом певного періоду часу вивчають закономірності появи певного результату у представників певної вибірки. При цьому дослідника цікавлять виживаність (вимірюється частками одиниці або у відсотках) і період часу до виникнення події, що вивчається.

Існує певна генетична та білкова різнорідність при пухлинах товстої кишки різної локалізації. Зокрема це стосується основних генів, що входять до т.зв. "вогельграм", набора (термін був узятий з карткової термінології, "full house"), що становлять канцерогенез раку товстої кишки молекулярно-генетичних поломок на тлі хромосомної і геномної нестабільності, що розвивається при КРР [9]. Термін, що позначає характерний для раку товстої кишки набір генів був описаний як "Vogelgram" Fearon і Vogelstein в 1990 році і став класичним, поряд з "каскадом Корреа" для раку шлунка або такою стійкою термінологією як "потрійний негативний" рак молочної залози, "рак Наполеона" або "Рак Анджоліни Джолі". До складу фогельграми входять такі широко відомі сучасній онкологічній науці гени як p53, APC, BRAF, KRAS, гіперметилювання MLH1 та деякі інші. Хоча заради справедливості не всі вони безпосередньо відповідні за канцерогенез КРР. Потрібно також додатково уточнити, частина цих генів більш характерна для раку лівої половини товстої кишки, а частина – для правої.

МЕТА

Метою цього дослідження є аналіз кореляції показників загальної виживаності пацієнтів з КРР в залежності від вікових та статевих особливостей організму, основних макроскопічних характеристик пухлини (відділ кишечнику, об’єм пухлини, стадія захворювання).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження проводилося на базі КНП "Одеський регіональний клінічний протипухлинний центр" ООР, є одноцентровим та ретроспективним. Включено було включено 45 пацієнтів (21 чоловік і 24 жінки) з верифікованим раком товстої кишки, які були прооперовані у період з 2017 по 2020 рік. Середній вік хворих склав 69,3 роки. За віком пацієнти були розподілені наступним чином: 1) до 60 років (включно) – 14 пацієнтів; 2) після 60 років – 31 пацієнт. За макроскопічними характеристиками пухлини пацієнти були розподілені наступним чином: 1) локалізація пухлини (сліпа кишка – 9, висхідний відділ ободової кишки – 19, печінковий згин та проксимальна третина ободової кишки - 17); 2) об’єм пухлини (до 50 см. куб. – 18, від 50 до 100 см. куб. – 15, від 100 см. куб. – 12); 3) стадія захворювання (1 стадія – 1, 2А стадія – 22, 2В стадія – 11, 3В стадія - 11). Основними критеріями включення в дослідження були: 1) локалізація пухлини – сліпа кишка, висхідний відділ ободової кишки, проксимальна третина ободової кишки; 2) патогістологічно підтверджене злоякісне новоутворення товстої кишки; 3) стадія за міжнародною класифікацією TNM (8-ме видання) – I, IIA, IIB, IIIB; 4) радикально проведене оперативне лікування (об’єм правостороння геміколектомія з лімфодисекцією); 5) наявність інформації про тривалість життя кожного пацієнта після операції (дані надані структурним підрозділом КНП "Одеський регіональний клінічний протипухлинний центр" ООР – інформаційно-аналітичним відділом з канцер-реєстром). При аналізі тривалості життя пацієнтів після радикально проведеного оперативного лікування КРР ми прийшли до висновку, що склад

вибірки змінювався, а час спостереження за членами вибірки був різним. У результаті було зібрано дані, що містять неповну інформацію про певних представників вибірки - цензуровані дані (це дані, що характеризують процес, який на момент останнього обстеження не закінчується настанням результату, що вивчається). Для кожного пацієнта був визначений період часу від початку спостереження (день оперативного втручання з приводу КРР) до виникнення кінцевого результату (смерть пацієнта) чи останнього контакту з пацієнтом (з деякими пацієнтами був втрачений контакт до моменту настання кінцевого результату). Потім даний період був поділений на більш короткі періоди (одно-, дво-, трирічну виживаність та п'ятирічну виживаність). Всі члени вибірки, що спостерігаються більше року, увійшли до групи оцінки ймовірності однорічної виживаності; ті, що спостерігається більше двох років – до групи оцінки дворічної виживаності і т. д.

РЕЗУЛЬТАТИ

У нашому дослідженні оцінка загальної виживаності проводилася за допомогою методики Каплана-Майєра. Методика Каплана-Майєра оцінює кумулятивну функцію виживаності в момент виникнення кожного випадку кінцевого результату. Були дотримані всі критерії, що дозволили визначити загальну виживаність у даному дослідженні за методом Каплана-Майєра: 1) момент початку спостереження був чітко сформульований – день проведення оперативного втручання у пацієнта з приводу КРР; 2) кінцевий результат був чітко визначений (прогресія захворювання або смерть пацієнта); 3) для цензурованих випадків була відома дата останнього контакту або період часу від початку спостереження до контакту, коли у спостерігача ще не був зареєстрований кінцевий результат, що вивчається; 4) методи оцінки виживаності та визначення кінцевого результату були однакові для об›єктів, включених у дослідження на більш ранніх або пізніх термінах; 5) з часом не змінювалися умови, що впливали на виживаність (наприклад, методи лікування); 6) кількість об›єктів у аналізованій вибірці була понад тридцять. За допомогою методики Каплана-Майєра проаналізовані показники загальної виживаності пацієнтів з КРР у вибірці в залежності від статевих (Табл. 1) та вікових (Табл. 2) особливостей організму, основних макроскопічних характеристик пухлини (відділ кишечнику (Табл. 3), об'єм пухлини (Табл. 4), стадія захворювання (Табл. 5).

Таблиця 1. Аналіз загальної виживаності за методикою Каплана-Майєра у пацієнтів з КРР у залежності від статі

Тривалість життя у жінок	Загальна виживаність у жінок	Тривалість життя у чоловіків	Загальна виживаність у чоловіків
1 місяць	92,86 %	-	-
-	-	3 місяць	91,67 %
-	-	8 місяців	83,33 %
21 місяць	85,71 %	-	-
22 місяці	78,57 %	-	-
23 місяці	71,43 %	23 місяці	75,00 %
24 місяці	64,29 %	24 місяці	66,67 %
25 місяців	57,14 %	-	-

Продовження Табл. 1.

26 місяців	50,00 %	26 місяців	58,33 %
27 місяців	42,86 %	27 місяців	50,00 %
30 місяців	35,71 %	30 місяців	41,67 %
31 місяць	28,57 %	31 місяць	33,33 %
32 місяці	21,43 %	-	-
53 місяці	14,29 %	53 місяці	25,00 %
-	-	54 місяці	16,67 %
55 місяців	7,14 %	55 місяців	8,33 %
56 місяців	0	56 місяців	0

Зрозуміло, що стать хворих не могла безпосередньо вплинути на агресивність течії КРР, принаймні ми такого не знаходимо в літературі. Кілька років тому у літературі зустрічалися повідомлення, що свідчать про вплив рівня естрогенів на виникнення та перебіг цього захворювання у хворих. А рівні естрадіолу, естрону та естріолу у жінок традиційно вищі (у крові чоловіків циркулює естрадіол). Проте академічний мейнстрім заперечує подібний вплив. Тому стать могла впливати на виживання лише опосередковано. Умовні 60 місяців (5 років) у нашому дослідженні не прожив ніхто, незважаючи на те, що всім пацієнтам виконувалася D2-лімфодисекція, яка не становить особливої технічної складності при операціях з приводу КРР та виконувалася стандартно у 100 % випадках. Жінки жили дещо довше, проте якимось особливим чином нами це додатково не пояснювалось. Як ми вже вказували в анотації, існують т.зв. "інші" фактори, відстежити які в наших умовах поки не було можливим (генетичні фактори будуть порушені в подальших роботах). Медіана виживання у жінок склала 26 місяців, у чоловіків – 27 місяців. Однак 2-річна виживаність склала 64,29 % у жінок і 58,33 % – у чоловіків відповідно. Враховуючи методику розрахунків (деякі математичні особливості використаних інструментів), на цьому етапі вдалося відстежити лише ці показники.

Таблиця 2. Аналіз загальної виживаності за методикою Каплана-Майєра у пацієнтів з КРР у залежності від віку

Тривалість життя	Загальна виживаність (до 60 років включно)	Тривалість життя	Загальна виживаність (після 60 років)
3 місяці	87,50 %	3 місяці	93,75 %
-	-	8 місяців	87,50 %
-	-	21 місяць	81,25 %
-	-	22 місяці	75,00 %
23 місяці	75,00 %	23 місяці	68,75 %
-	-	24 місяці	62,50 %
-	-	25 місяців	56,25 %
-	-	26 місяців	50,00 %
27 місяців	62,50 %	27 місяців	43,75 %

Продовження Табл. 2.

30 місяців	50,00 %	30 місяців	37,50 %
31 місяць	37,50 %	31 місяць	31,25 %
32 місяці	25,00 %	32 місяці	25,00 %
53 місяці	12,50 %	53 місяці	18,75 %
-	-	54 місяці	12,50 %
55 місяців	0 %	55 місяців	6,25 %
-	-	56 місяців	0 %

Вік хворих грав істотну роль у впливі на виживаність пацієнтів як це видно в таблиці 2. Навіть без складних статистичних розрахунків ми можемо побачити, що у ранні терміни спостереження, від 3 до 31 місяця життя, молодші пацієнти, які були молодше 60 років, жили довше. "Молода" група досягла медіани виживання на 30 місяці, більш вікова – на 26 місяці спостереження за групами. Далі, після 32 місяця спостереження, де статистика груп зрівнялася і досягла ¼ хворих, що вижили, спостерігалася прямо протилежна тенденція: пацієнти з "літньої" (нагадуємо що по ВООЗ літній вік сьогодні розпочинається з 60 років) групи жили довше.

53 місячний рубіж минули 12,5 % молодих хворих та 18,75 % – літніх та старих. Як вже було зазначено, 5-річний рубіж не подолав ніхто, а на 55 місяці спостереження померли всі пацієнти молодшої групи; серед літніх та старих живими залишалися та проходили диспансерне спостереження 6,25 %. Про що подібні статистичні показники могли свідчити? Можна було б провести умовний threshold у спостереженнях за хворими, прооперованими з приводу КРР у КНП "ОРКПЦ" ООР" та зазначити, що віддалений післяопераційний період був біологічними властивостями пухлин та метаболізмів самих пацієнтів поділений на "ранній віддалений" та "пізній віддалений" періоди спостереження.

Кордон в 32 місяці являв собою "вододіл", коли молодша група жила довше за рахунок більш великих фізичних резервів організму (що очевидно і не вимагає доказу чи пояснення). А після 32 місяця набули чинності деякі інші фактори, такі як більш велика агресивність пухлинної біології, метаболічна "молодість" пухлинної тканини у молодих пацієнтів віком до 60 років (за ВООЗ цей вік називається середнім, 45-59 років).

Таким чином, нічого не стверджуючи, можемо думати про ймовірність використання у даної групи хворих більш агресивніших методів періопераційної лікарської терапії, введення в схеми лікування таргетної терапії, імунотерапії (а для цього більш інтенсивне генетичне та імуногістохімічне обстеження) і т.д.

Крім того, необхідно брати до уваги зміни, внесені Американською асоціацією онкологів до методик проведення скринінгу в загальній безсимптомній популяційній групі, починаючи з 2020 року. А саме, початок ендоскопічного скринінгу (проведення першої в житті скринінгової відеоколоноскопії) у безсимптомного пацієнта без негативної спадковості слід починати не з 50 річного віку як це було рекомендовано раніше, а на 5 років раніше – у віці 45 років.

Таким чином, як це слід з таблиці № 2, наш досвід корелює з досвідом наших іноземних колег і виправдовує концепцію більш раннього виявлення "молодих" раків товстої кишки. Запобігти набагато краще, ніж лікувати. Що й бачимо із застосування концепції тривалого післяопераційного спостереження хворих.

Таблиця 3. Аналіз загальної виживаності за методикою Каплана-Майєра у пацієнтів з КРР у залежності від відділу кишечника

Тривалість життя	Загальна виживаність (сліпа кишка)	Тривалість життя	Загальна виживаність (висхідна ободова кишка)	Тривалість життя	Печінковий згин і поперечна ободова кишка
-	-	1 міс.	90,91 %	1 міс.	90,91 %
8 міс.	85,71 %	-	-	-	-
-	-	21 міс.	81,82 %	-	-
-	-	22 міс.	72,73 %	-	-
-	-	-	-	23 міс.	81,82 %
24 міс.	71,43 %	24 міс.	63,64 %	24 міс.	72,73 %
-	-	-	-	25 міс.	63,64 %
-	-	26 міс.	54,55 %	26 міс.	54,55 %
-	-	-	-	27 міс.	45,45 %
-	-	30 міс.	45,45 %	30 міс.	36,36 %
31 міс.	57,14 %	-	-	31 міс.	27,27 %
32 міс.	42,86 %	32 міс.	36,36 %	32 міс.	18,18 %
53 міс.	28,57 %	53 міс.	27,27 %	-	-
-	-	54 міс.	18,18 %	54 міс.	9,09 %
55 міс.	14,29 %	55 міс.	9,09 %	55 міс.	0 %
56 міс.	0 %	56 міс.	0	-	-

Чим проксимальніше була розташована пухлина в правій половині товстої кишки, тим довше жили пацієнти. Наприклад, на терміні спостереження 24 місяці показники тривалості спостереження за пацієнтами з пухлинами сліпої, висхідної кишки та печінкового кута становили 71,43 %, 63,64 % та 72,73 % відповідно. Для терміну спостереження 32 місяці: 42,86 %, 36,36 %, 18,18 %. Для терміну спостереження 55 місяців: 14,29 %, 9,09 %, 0 % відповідно. Таким чином, біологія правила і тут, оскільки, що стосується стадії, частоти ураження лімфатичних вузлів і ступеня диференціювання, групи були рівнозначні один одному. Генетика товстої кишки коротко описується наступними константами: а) зліва направо за годинниковою стрілкою серед епітеліоцитів товстої кишки зменшується ступінь мутантності KRAS; б) збільшується т.зв. wild type RAS; в) спочатку збільшується, потім зменшується мутантність BRAF V600E (заміна валіну глутамінової кислоти в 600 локусі 7-ї хромосоми). Таким чином, виявлена нами у досить великій вибірці пацієнтів зміна виживання хворих могла бути пов'язана з нещодавно відкритими особливостями геномного ландшафту епітеліоцитів слизової товстої кишки. Або якимись іншими, досі невідомими причинами, що малоймовірно, враховуючи ті ж тенденції, виявлені до нас та іншими авторами [7,8]. Таким чином, на наш погляд, подальші дослідження та простежування змін біології та геноміки слизової товстої кишки при раку могло б пролити світло на виявлені нами закономірності.

Тому з нашої точки зору виділення правостороннього РТК, пРТК в окрему нозоформу має клінічно значущий характер: саме у правій половині товстої кишки частіше виникає токсико-

анемічна форма і рідше (майже ніколи) – обтураційна, набагато характерніша для лівостороннього раку, лРТК. Все це у поєднанні з різним кровообігом (праві відділи – з басейну верхньої брижової артерії, ліві – з басейну нижньої мезентеріальної артерії) підводить основу під нове розуміння цих двох локалізацій як біологічно різних форм. Які і поводяться абсолютно по-різному і мають різний канцерогенез, різний перебіг, у тому числі й лікуються по-різному. Для лікування "правих раків" хірурги виконують правосторонню геміколектомію, для "лівих" – лівосторонню. Навіть є ціла низка авторів, які вважають резекцію сигмоподібної кишки не до кінця виправданою з точки зору онкологічного радикалізму [10]. Крім того, вимагає уточнення геномна і протеомна машинерія цих видів раку: BRAF V600E mt, KRAS G12D mt, KRAS G13D mt, KRAS G12 mt та інші. Як правило, пухлини правої половини товстої кишки мають наступний геномний контекст: гіперметилювання MLH1, наявність BRAF мутації та високого ступеня MSI, тоді як пухлини лівої половини товстої кишки – мутантні p53 та KRAS.

Таблиця 4. Аналіз загальної виживаності за методикою Каплана-Майєра у пацієнтів з КРР у залежності від об'єму пухлини

Тривалість життя	Загальна виживаність (до 50 см.куб.)	Тривалість життя	Загальна виживаність (від 50 до 100 см.куб.)	Тривалість життя	Загальна виживаність (більше 100 см.куб.)
1 міс.	90,00 %	-	-	1 міс.	87,50 %
-	-	-	-	8 міс.	75,00 %
-	-	21 міс.	87,50 %	-	-
-	-	22 міс.	75,00 %	-	-
23 міс.	80,00 %	-	-	23 міс.	62,50 %
-	-	24 міс.	62,50 %	24 міс.	50,00 %
-	-	25 міс.	50,00 %	-	-
-	-	26 міс.	37,50 %	-	-
27 міс.	70,00 %	-	-	27 міс.	37,50 %
30 міс.	60,00 %	-	-	-	-
31 міс.	50,00 %	-	-	-	-
32 міс.	40,00 %	-	-	-	-
53 міс.	30,00 %	-	-	53 міс.	25,00 %
54 міс.	20,00 %	54 міс.	25,00 %	-	-
55 міс.	10,00 %	55 міс.	12,50 %	55 міс.	12,50 %
56 міс.	0 %	56 міс.	0 %	56 міс.	0 %

Як зазначено у таблиці, обсяг пухлинної тканини практично не вплинув на виживаність. Значні коливання об'єму пухлини або можна сказати пухлинної маси (за умови припущення, що щільність пухлинних масивів була приблизно однаковою у всіх хворих) не вплинули на тривалість життя при РТК. Усі пацієнти було виділено у групи: обсягом видаленої пухлини до 50 см^3, 50–100 см^3 і більше 100 см^3, тобто. коливання становили х 2–3 рази, тобто, майже втричі обсяг пухлин третьої групи міг перевищувати обсяги пухлинного ураження у першій. Однорідність групи, до якої були включені пацієнти 2А, 2Б та 3 стадіями, підтверджується однорідною виживаністю хворих на РТК у цих групах, як це було зазначено у таблиці 5.

Таблиця 5. Аналіз загальної виживаності за методикою Каплана-Майєра у пацієнтів з КРР у залежності від стадії захворювання

Тривалість життя	Загальна виживаність (стадія 2А)	Тривалість життя	Загальна виживаність (стадія 2В)	Тривалість життя	Загальна виживаність (стадія 3)
3 міс.	92,86 %	3 мес.	85,71 %	3 мес.	88,89 %
-	-	-	-	8 мес.	77,78 %
21 мес.	85,71 %	-	-	-	-
22 мес.	78,57 %	-	-	-	-
23 мес.	71,43 %	23 мес.	71,43 %	-	-
24 мес.	64,29 %	24 мес.	57,14 %	24 мес.	66,67 %
25 мес.	57,14 %	-	-	-	-
26 мес.	50,00 %	-	-	-	-
27 мес.	42,86 %	-	-	27 мес.	55,56 %
30 мес.	35,71 %	-	-	-	-
31 мес.	28,57 %	-	-	-	-
32 мес.	21,43 %	-	-	32 мес.	44,44 %
53 мес.	14,29 %	53 мес.	42,86 %	53 мес.	33,33 %
-	-	54 мес.	28,57 %	54 мес.	22,22 %
55 мес.	7,14 %	55 мес.	14,29 %	55 мес.	11,11 %
56 мес.	0 %	56 мес.	0	56 мес.	0

Це насамперед підтверджується тривалою історією онкологічної науки і практики, зумовлюючи існування таких виразів як "маленькі пухлини дають великі метастази" і найчастішим виявленням пухлин гігантських розмірів, взагалі позбавлених як віддалених, а й регіонарних метастазів. Ось саме такі спостереження викликають необхідність інтелектуального проникнення в більш глибокі механізми, що рухають біологію таких пухлин. Чи то генетика, чи то щось інше, поки що зовсім невідоме. Вже з›являються публікації, які говорять про те, що експресія певного білка через мутацію такого гена викликає раніше метастазування. Наприклад, у разі CDH-1 мутованого раку шлунка має місце пригнічення продукції білка Е-кадхерину, що є "міжклітинним цементом". Що клінічно призводить до того, що генетично стабільний рак шлунка (за класифікацією TTGA) рано метастазує гематогенно, викликаючи найгірший прогноз при дифузній формі раку шлунка порівняно з кишковою формою.

Несприятливий прогноз при КРР обумовлений пізнім виявленням захворювання, швидким прогресуванням (частіше за все у молодих пацієнтів), частим рецидивуванням та метастазуванням пухлин. Аналіз взаємозв’язку загальної виживаності пацієнтів від їх вікових та статевих особливостей дозволив встановити, що загальна виживаність (розрахована за методикою Каплана-Майєра) у цьому дослідженні була вища у чоловіків (2-х річна загальна виживаність у жінок склала 64,29 %, а у чоловіків 66,67 %; виживаність за 55 місяців у жінок склала 7,14 %, а у чоловіків 8,33 %), на відміну від даних, які наведені у літературі. Загальна виживаність була вища у групі пацієнтів після 60-ти років. Аналіз загальної виживаності в залежності від відділу кишечнику дозволив встановити, що найкращі результати були отримані у групі пацієнтів з локалізацією пухлини у сліпій кішці (через 55 місяців виживаність

склала 14,29 %), на відміну від групи пацієнтів з локалізацією пухлини у висхідній ободовій кишці (через 55 місяців виживаність склала 9,09 %) та групи пацієнтів з пухлиною у печінковому згині та поперековій ободовій кишці (через 55 місяців виживаність склала 0 %), не зважаючи на те, що 2-х річна виживаність була найвищою у групі з локалізацією пухлини у печінковому згині та поперековій ободовій кишці (72,73 %). Об'єм пухлини не мав впливу на показники загальної виживаності. В залежності від стадії захворювання – найвищі показники виживаності через 55 місяців були отримані у групі пацієнтів зі стадією 2В (14,29 %) у порівнянні зі стадією 3В (11,11 %) та стадією 2А (7,14 %). Але найвищий показник 2-х річної виживаності був отриманий у групі пацієнтів зі стадією 2А (64,29 %) у порівнянні зі стадією 3В (66,67 %) та стадією 2В (57,14 %). Важливим є подальший аналіз впливу патогістологічних, генетичних та імуногістохімічних (протеомних) характеристик пухлин при РТК на тривалість життя та загальну виживаність пацієнтів. Цікавим є той факт, що у регіонах світу з низькою захворюваністю на колоректальний рак невисокі показники захворюваності та смертності можуть відображати низьку поширеність факторів ризику раку товстої кишки, а також невелику очікувану тривалість життя та виживаність. Існування раку правої половини товстої кишки, пРТК або т.зв. "проксимального" КРР, представляє певний далекосяжний інтерес з погляду як фундаментальної, дослідницької онкології, так й з погляду практичних додатків цього факту: існування якоїсь іншої оригінальної пухлинної біології. Що корелює у цьому випадку з іншою анатомією, іншою фізіологією, іншими генетикою, онкологією та терапією. Це може мати важливі практичні наслідки як у клінічній онкології (таргетної терапії, імуноонкологи тощо), так і онкохірургії. Наступні, більш детальні дослідження здатні на наш погляд пролити світло на ці дані.

ВИСНОВКИ

Чим проксимальніше була розташована пухлина в правій половині товстої кишки, тим довше жили пацієнти. На терміні спостереження 24 місяці показники тривалості спостереження за пацієнтами з пухлинами сліпої, висхідної кишки та печінкового кута становили 71,43 %, 63,64 % та 72,73 % відповідно. Для терміну спостереження 32 місяці: 42,86 %, 36,36 %, 18,18 %. Для терміну спостереження 55 місяців: 14,29 %, 9,09 %, 0 % відповідно. Отже, біологія була ключовим фактором, оскільки, що стосується стадії, частоти ураження лімфатичних вузлів і ступеня диференціювання, групи були рівнозначні один одному.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ ТА ДЖЕРЕЛ

1. What is colorectal cancer? 2017. *American Cancer Society*. https://www.cancer.org/cancer/types/colon-rectal-cancer/about/what-is-colorectal-cancer.html
2. Colorectal cancer. 2017. *National Cancer Institute*. https://www.cancer.gov/types/colorectal
3. Федоренко З. П., Михайлович Ю. Й., Гулак Л. О. та ін. Рак в Україні 2012-2013. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру України. К.: 2014. 15, 124 с.
4. Щепотін І. Б., Федоренко З. П., Гайсенко А. В. Та ін. Порівняльна характеристика стану ураження злоякісними новоутвореннями міського та сільського населення України. Клінічна онкологія. 2011. № 1. С. 4–8. https://www.clinicaloncology.com.ua/article/278/porivnyalna-xarakteristika-stanu-urazhennya-zloyakisnimi-novoutvorennyami-miskogo-ta-silskogo-naselennya-ukraini

5. Regio B., Bussey H. J. R. The pathology and prognosis of carcinoma of the rectum in the young. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1965. 58, 789–790. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5837952
6. Koch M., McPherson T. A., Egedahl R. D. Effect of sex and reproductive history on the survival of patients with colorectal cancer. *Chronic Diseases*. 1982. 35, 69–72.
7. Van den Driest L., Johnson C. H., Rattray N. J. W., Hamrang Z. Development of an Accessible Gene Expression Bioinformatics Pipeline to Study Driver Mutations of Colorectal Cancer. 2022. *Alternatives to Laboratory Animals*. 50(11), 026119292211075. https://doi.org/10.1177/02611929221107546
8. Ikoma T., Shimokawa M., Kotaka M., et al. Clinical and prognostic features of patientswith detailed RAS/BRAF-mutant colorectalcancer in Japan. *BMC Cancer*. 2021. 21, 518. https://doi.org/10.1186/s12885-021-08271-z
9. Rao C. V., Yamada H. Y. Genomic Instability and Colon Carcinogenesis: From the Perspective of Genes. *Frontiers in Oncology*. 2013. 3, 130. https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00130
10. Di Cataldo A., La Greca G., Lanteri R., et al. Cancer of the sigmoid colon: left hemicolectomy or sigmoidectomy? *International Surgery*. 2007. 92(1), 10–4.

REFERENCES

What is colorectal cancer? (2017). *American Cancer Society*. https://www.cancer.org/cancer/types/colon-rectal-cancer/about/what-is-colorectal-cancer.html

Colorectal cancer. (2017). *National Cancer Institute*. https://www.cancer.gov/types/colorectal

Fedorenko, Z. P., Mykhailovych, Yu. Y., Gulak, L. O., et al. (2014). Cancer in Ukraine 2012-2013. Morbidity, mortality, performance indicators of the oncology service. *Bulletin of the National Chancery Register of Ukraine*. 15, 124.

Shchepotin, I. B., Fedorenko, Z. P., Haysenko, A. V., et al. (2011). [Comparative characteristics of the state of damage by malignant neoplasms of the urban and rural population of Ukraine]. [*Clinical oncology*]. 1, 4–8. https://www.clinicaloncology.com.ua/article/278/porivnyalna-xarakteristika-stanu-urazhennya-zloyakisnimi-novoutvorennyami-miskogo-ta-silskogo-naselennya-ukraini

Regio, B., & Bussey, H. J. R. (1965). The pathology and prognosis of carcinoma of the rectum in the young. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 58, 789–790. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5837952

Koch, M., McPherson, T. A., & Egedahl, R. D. (1982). Effect of sex and reproductive history on the survival of patients with colorectal cancer. *Chronic Diseases*. 35, 69–72.

Van den Driest, L., Johnson, C. H., Rattray, N. J. W., & Hamrang, Z. (2022). Development of an Accessible Gene Expression Bioinformatics Pipeline to Study Driver Mutations of Colorectal Cancer. *Alternatives to Laboratory Animals*. 50(11), 026119292211075. https://doi.org/10.1177/02611929221107546

Ikoma, T., Shimokawa, M., Kotaka, M., et al. (2021). Clinical and prognostic features of patientswith detailed RAS/BRAF-mutant colorectalcancer in Japan. *BMC Cancer*. 21, 518. https://doi.org/10.1186/s12885-021-08271-z

Rao, C. V., & Yamada, H. Y. (2013). Genomic Instability and Colon Carcinogenesis: From the Perspective of Genes. *Frontiers in Oncology*. 3, 130. https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00130

Di Cataldo, A., La Greca, G., Lanteri, R., et al. (2007). Cancer of the sigmoid colon: left hemicolectomy or sigmoidectomy? *International Surgery*. 92(1), 10–4.

Отримано [Received] 25.01.2024

Polyasnyy V. O., *Doctor of Medical Sciences, Professor,*
ORCID ID: 0000-0002-6484-2827,
International Humanitarian University, https://mgu.edu.ua, Odesa, Ukrain,
Armed Forces of Ukraine

Sulaieva O. M., *Doctor of Medical Sciences, Professor,*
ORCID ID: 0000-0002-9614-4652, Scopus Author ID: 56786234000,
Medical Laboratory CSD, Kyiv, Ukraine,
oksana.sulaieva@gmail.com

Mashukov A. O., *Doctor of Medical Sciences, доцент,*
ORCID ID: 0000-0001-6925-4218, Scopus Author ID: 57209283249,
International Humanitarian University, https://mgu.edu.ua, Odesa, Ukraine,
Odesa Regional Clinical Antitumor Center of the Odesa Regional Council, Odesa, Ukraine,
mashukster@gmail.com

Kovalevska L. A., *Doctor of Medical Sciences, Professor,*
ORCID ID: 0000-0002-2930-2155,
International Humanitarian University, https://mgu.edu.ua, Odesa, Ukraine,
Neurological Center "Expert Health", Odesa, Ukraine

Brailovska V. V., *Assistant,*
ORCID ID: 0009-0006-8791-1772,
International Humanitarian University, https://mgu.edu.ua, Odesa, Ukraine,
veronika.boshkova@gmail.com

Brailovskyi B. Y., *Teacher,*
ORCID ID: 0009-0003-7832-9113,
International Humanitarian University, https://mgu.edu.ua, Odesa, Ukraine,
bbogdan75@gmail.com

THE ROLE OF CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PROXIMAL COLORECTAL TUMORS ON LONG-TERM SURVIVAL

Abstract. *The article is devoted to the study of survival in colorectal cancer and the influence of some common clinical factors on the life expectancy of our patients. Colorectal cancer (CRC) is an urgent problem of today and modern oncology, as the incidence of CRC is constantly increasing. It is believed that the development of CRC in 50 % of all cases is related to lifestyle and long-term exposure to carcinogens. Genetic factors play a decisive role in 5 to 20 % of cases. It has been established that from 20 to 50 % of patients with CRC already have distant metastases at the initial presentation. The understanding of the biology of colon cancer is based on the analysis of the degree of aggressiveness of its course, patient survival, the effect of performed operative and combined treatment methods on the course of the disease, and the presence of some other factors that are not yet completely understood by clinicians (the influence of hidden metastasis, circulating cancer cells, genetic causes, etc.). Proximal colon tumors are tumors that located in the cecum, ascending, and hepatic flexure of the colon, that is, in fact, tumors of the right half of the colon. The more proximally the tumor was located in the right half of the colon, the longer the patients lived. At a follow-up period of 24 months, the duration of follow-up for patients with cecum, ascending colon, and hepatic angle tumors was 71.43 %, 63.64 %, and 72.73 %, respectively. For the observation period of 32 months: 42.86 %, 36.36 %, 18.18 %. For the observation period of 55 months: 14.29 %, 9.09 %, 0 %, respectively. Thus, biology was the key factor, as the groups were equivalent in terms of stage, frequency of lymph node involvement,*

and degree of tumor differentiation. Therefore, from our point of view, the separation of right-sided RTK, r-RTK into a apparant nosoform has a clinically significant character: it is in the right half of the colon that the toxicoanemic form occurs more often; and less often (almost never) – obturation, much more characteristic of left-sided cancer, l-RTK. Typically, right-sided colon tumors have the following genomic context: MLH1 hypermethylation, BRAF mutation, and high-grade MSI, while left-sided colon tumors are p53 and KRAS mutant.

Keywords: *proximal colorectal cancer; surgical treatmen; overall survival; Kaplan-Meier method; clinical and morphological characteristics of the tumor; genome.*

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів. [The authors declare no conflict of interest.]

Цитування (ДСТУ):
Полясний В. О., Сулаєва О. М., Машуков А. О. та ін. Вплив клініко-морфологічних характеристик пухлини на віддалену виживаність при проксимальному колоректальному раку. *Лікарська справа*. 2024. № 1. С. 35–47. https://doi.org/10.31640/LS-2024-1-04

Citation (APA):
Polyasnyy, V. O., Sulaieva, O. M., Mashukov, A. O., et al. (2024). The role of clinical and morphological characteristics of proximal colorectal tumors on long-term survival. *Likars'ka Sprava*, (1), 35–47. [Ukrainian]. https://doi.org/10.31640/LS-2024-1-04