

Непосредственные результаты резекций печени по поводу метастазов колоректального рака

Ю.И. Патютко¹, А.Г. Котельников¹, К.Г. Мамонтов², А.А. Пономаренко³, А.Ф. Лазарев²

¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва;

²Алтайский филиал «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Барнаул;

³ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии» Минздрава России, Москва

Контакты: Юрий Иванович Патютко dr.alex@gmail.com

Включение бевацизумаба в состав дооперационной регионарной химиотерапии (ХТ) не приводит к повышению объема интраоперационной кровопотери и не увеличивает частоту послеоперационных осложнений. Добавление к ХТ в группе регионарной ХТ бевацизумаба достоверно увеличивает частоту эффекта до 64 % и частоту лекарственного патоморфоза III степени — до 55 %. Уровень осложнений после обширных резекций печени, независимо от характера операций, в группах лечения достоверно не различается. При увеличении объема операции от стандартной гемигепатэктомии (ГГЭ) к расширенной ГГЭ, независимо от лечения, достоверно увеличивается частота острой печеночной недостаточности. Ведущее место среди осложнений в группах лечения занимает острая печеночная недостаточность — 21 %. Наибольшая частота острой печеночной недостаточности в сравниваемых группах наблюдается в группе с дооперационной регионарной ХТ.

Ключевые слова: метастазы колоректального рака в печени, дооперационная химиотерапия, осложнения

Immediate results of hepatectomy for metastatic colorectal cancer

Yu. I. Patyutko¹, A. G. Kotelnikov¹, K. G. Mamontov², A. A. Ponomarenko³, A. F. Lazarev²

¹N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

²Altai Branch, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Barnaul;

³State Coloproctology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow

Incorporation of bevacizumab to preoperative regional chemotherapy (CT) failed to increase the volume of intraoperative blood loss and the frequency of postoperative complications. Addition of the drug in the regional CT group significantly enhanced the rate of its effect up to 64 % and that of grade III medical pathomorphism up to 55 %.

Regardless of the pattern of surgeries, the rate of complications after extended hepatectomy did not differ significantly in the treatment groups. Irrespective of treatment, the rate of acute liver failure rose when the volume of surgery was increased from conventional hemihepatectomy to extended hemihepatectomy. Acute liver failure was prominent (21%) among the complications in the treatment group. The highest incidence of acute liver failure in the comparable groups was observed in the preoperative regional CT group.

Key words: colorectal cancer liver metastases, preoperative chemotherapy, complications

Введение

Ежегодно в России выявляют более 50 тыс. первичных больных раком толстой кишки, треть их них — первично-диссеминированные, еще 50 % пациентов прогрессируют в ближайшие годы после операции на кишке. У абсолютного большинства из них имеются метастазы в печени [1], при этом у преобладающей части метастазы локализуются только в печени [2–4]. В целом не менее 2/3 больных раком толстой кишки погибают от метастазов в печени, в большинстве случаев лечение ограничивается исключительно химиотерапией (ХТ). Результаты этого лечения не могут считаться удовлетворительными, поскольку при этом лечении едва достигается 3-летняя выживаемость. До недавнего времени кандидатами на хирургическое лечение были пациенты с солитарными, единичными унилобарными метастазами в печени, с размером метастаза менее 5 см и отсутствием внепеченочных метастазов. Это пациенты с благоприятными факторами прогноза.

Их число среди всех пациентов с метастазами колоректального рака (КРР) в печени не превышает 10 %. Показатели 5-летней выживаемости после резекции печени в этой группе составляют 28–60 %. Достоверно лучшие результаты общей выживаемости наблюдаются у пациентов, получавших послеоперационную многокурсовую ХТ современными схемами. Это комбинированное лечение должно считаться современным стандартом лечения [5–7]. Поражение печени множественными, биллобарными метастазами размером более 10 см, с наличием внепеченочных метастазов резко сокращает возможности резекционной хирургии. Это наиболее многочисленная группа больных с неблагоприятными факторами прогноза. Неудовлетворительные результаты лечения таких больных заставляют искать новые подходы в лечении.

Благодаря совершенствованию резекционных методик паренхиматозных органов, введению в практику более эффективных схем ХТ, использованию локальных

методов деструкции опухолевых очагов, применению эмболизации ветви воротной вены с целью гипертермии не пораженной опухолью доли печени за 2–3 нед до резекции печени все большее число больных с метастазами КРР в печени в последние годы подвергается оперативному лечению [8–10].

Выбор лечения больных с метастазами КРР в печени зависит от ряда клинико-анатомических факторов прогноза и продолжает активно обсуждаться. Стратегия лечения пациентов с неблагоприятными прогностическими факторами не решена и является объектом изучения как с точки зрения выработки показаний к хирургическому лечению, так и с точки зрения проведения периоперационной ХТ. Хотелось бы, чтобы постепенно сформировалась концепция лечения больных с метастазами КРР в печени с неблагоприятными факторами прогноза, которая в целом разделялась большинством специалистов.

Материалы и методы

В исследовании показаны непосредственные результаты обширных резекций печени у 405 больных с метастазами КРР в печени, выполненных в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН и Алтайском филиале ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Для удобства анализа и объективной оценки влияния дооперационной ХТ на исход операции все оперированные больные объединены в 3 группы: 1-я группа – 229 больных без дооперационной ХТ, которым проведено только хирургическое лечение и комбинированное лечение с послеоперационной ХТ; 2-я – 54 больных, после комбинированного лечения с периоперационной системной ХТ; 3-я группа – 122 больных, после комбинированного лечения с периоперационной регионарной ХТ.

Операции по поводу солитарных и единичных метастазов выполнены 249 (61 %) пациентам, множественных – 156 (39 %). Чаще отмечалось билобарное поражение печени – у 216 (53 %) пациентов. Правая доля

печени поражалась в 148 (37 %) случаях, в левой доле метастазы выявлены у 41 (10 %) пациента. Синхронно с первичным очагом метастазы в печени диагностированы у 168 (42 %) пациентов, метакронно – у 237 (58 %). В 60 (15 %) случаях наряду с метастазами в печени имелись внепеченочные метастазы, которые были удалены. Метастатические узлы размерами менее 5 см и более 5 см встречались одинаково часто.

Химиотерапевтическое лечение в группах комбинированного лечения по схеме FOLFOX. В группе регионарной ХТ 75 пациентам проведено лечение по схеме FOLFOX, 47 пациентам – FOLFOX с добавлением бевацизумаба. Введение лекарственных препаратов в группе дооперационной регионарной ХТ осуществляли через общую печеночную артерию. Резекцию печени выполняли через 4–6 нед после окончания дооперационной ХТ. После резекции печени при получении эффекта адъювантная ХТ проводилась в том же режиме. Пациенты, у которых отмечено прогрессирование заболевания, адъювантная ХТ проводилась в другом режиме, с включением иринотекана, – FOLFIRI. Медиана количества курсов дооперационной ХТ составила 4, послеоперационной – 6. Ответ опухоли на лечение оценивали после каждого 2-го цикла с использованием тех же методов, что и перед началом лечения на основании критериев RECIST v. 1.1.

Характер обширных резекций печени в сравниваемых группах представлен в табл. 1.

Преобладают правосторонние гемигепатэктомии (ГГЭ) над левосторонними. Операции по объему в группах не различались ($p = 0,2$). При билобарном поражении выполнялась ГГЭ в стандартном или расширенном варианте на стороне большего поражения с резекцией оставшейся части печени или расширенная ГГЭ. Подобные операции в обеих группах выполнены у 32 %. Расширенные ГГЭ у каждого четвертого пациента. Расстояние от края опухоли до плоскости резекции: 2 см и более – 85 (20 %), 1–2 см – 160 (40 %), менее 1 см – 160 (40 %).

Таблица 1. Характер резекций печени в сравниваемых группах

Характер операций	Без дооперационной ХТ (n = 229)	С дооперационной системной ХТ (n = 54)	С дооперационной регионарной ХТ (n = 122)	p
ПГГЭ (n = 148)	89 (39 %)	19 (35 %)	40 (33 %)	0,5
ЛГГЭ (n = 41)	26 (11 %)	2 (4 %)	13 (11 %)	0,23
ПГГЭ + резекция (n = 71)	36 (16 %)	16 (30 %)	19 (16 %)	0,043*
ЛГГЭ + резекция (n = 34)	16 (7 %)	4 (6 %)	14 (11 %)	0,34
РПГГЭ (n = 67)	38 (17 %)	10 (19 %)	25 (20 %)	0,67
РЛГГЭ (n = 14)	10 (4 %)	1 (2 %)	3 (2 %)	0,6
РПГЭ + резекция (n = 18)	10 (4 %)	2 (4 %)	6 (5 %)	0,9
РЛГЭ + резекция (n = 6)	4 (2 %)	–	2 (2 %)	0,6

Примечание: * $p = 0,043$ с учетом многофакторного анализа недостоверно. ПГГЭ – правосторонняя ГГЭ; ЛГГЭ – левосторонняя ГГЭ; РПГГЭ – расширенная правосторонняя ГГЭ; РЛГГЭ – расширенная левосторонняя ГГЭ.

Статистический анализ

В работе проведен сравнительный анализ объемов интраоперационной кровопотери в зависимости от объема операции с помощью критерия Манна–Уитни для 2 групп и критерия Фридмана ANOVA для множества групп. При множественном сравнении использовалась поправка Бонферрони. Качественные данные сравнивались тестом χ^2 , также применялся двухсторонний тест Фишера. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$, то есть при вероятности ошибки не более 5 %. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью русифицированной версии программы Statistica 6.1.

Результаты

Данные об эффективности дооперационной ХТ в 3 сравниваемых группах представлены в табл. 2.

Таблица 2. Эффективность дооперационной ХТ

Эффективность лечения	Группы дооперационной ХТ			p
	системная ХТ (n = 54)	FOLFOX (n = 75)	FOLFOX + бевацизумаб (n = 47)	
Полный эффект	1 (2 %)	1 (1 %)	5 (11 %)	0,024
Частичный эффект	10 (18 %)	32 (43 %)	25 (53 %)	0,0001
Стабилизация	21 (39 %)	32 (43 %)	14 (30 %)	0,36
Прогрессирование	22 (41 %)	10 (13 %)	3 (6 %)	0,0001

Частота эффекта в группе дооперационной регионарной ХТ по схеме FOLFOX достоверно выше частоты эффекта группы системной ХТ. Добавление к ХТ в группе регионарной ХТ бевацизумаба достоверно увеличивает частоту эффекта с 44 до 64 %. В группе системной ХТ частота прогрессирования статистически выше относительно подгруппы регионарного лечения.

Анализ результатов интраоперационной кровопотери при выполнении обширных резекций печени проведен в 3 вышеуказанных группах и представлен в табл. 3.

Таблица 3. Интраоперационная кровопотеря среди оперированных больных

	Кровопотеря среди оперированных больных (мл)			
	без дооперационной ХТ (n = 229)	с дооперационной системной ХТ (n = 54)	с дооперационной регионарной ХТ (n = 122)	
			FOLFOX (n = 75)	FOLFOX + бевацизумаб (n = 47)
Медиана (квартили)	1200 (800 : 2000)	1500 (1000 : 2000)	1100 (600 : 1900)	1250 (500 : 2000)

Медиана объема интраоперационной кровопотери в группе лечения достоверно не различалась, хотя более высокая интраоперационная кровопотеря была в группе с дооперационной системной ХТ ($p = 0,4$). Добавление бевацизумаба к лечению в группе регионарной ХТ достоверно не увеличивает объем интраоперационной кровопотери ($p = 0,4$).

Данные об интраоперационной кровопотере в исследуемых группах в зависимости от характера обширной резекции печени, вне зависимости от стороны наибольшей резекции печени и экономной резекции оставшейся части печени, представлены в табл. 4.

Таблица 4. Интраоперационная кровопотеря в сравниваемых группах в зависимости от объема операции

Характер операций	Кровопотеря в группах лечения (медиана и квартили, мл)		
	без дооперационной ХТ	с дооперационной системной ХТ	с дооперационной регионарной ХТ
ГГЭ	1200 (775 : 1800)	1350 (750 : 1500)	1100 (450 : 1400)
ГГЭ + резекция контралатеральной доли	1200 (900 : 2000)	1200 (800 : 2000)	1100 (650 : 1500)
РГГЭ	1550 (900 : 3000)	2000 (1500 : 2600)	1200 (800 : 1600)
РГГЭ + резекция контралатеральной доли	2300 (1100 : 2980)	—	950 (650 : 1400)

Примечание. РГГЭ – расширенная ГГЭ

Объем интраоперационной кровопотери возрастает от стандартной ГГЭ к расширенной ГГЭ ($p = 0,0008$). Околоопухолевая резекция оставшейся доли или части достоверно не увеличивает объем кровопотери.

Уровень летальности и осложнений в сравниваемых группах лечения представлен в табл. 5.

Послеоперационная летальность среди всех оперированных больных составила 4 %. Из всех умерших пациентов стандартная правосторонняя ГГЭ выпол-

Таблица 5. Летальность и уровень осложнений в сравниваемых группах

	Группы лечения			
	без дооперационной ХТ (n = 229)	с дооперационной системной ХТ (n = 54)	с дооперационной регионарной ХТ (n = 122)	
			FOLFOX (n = 75)	FOLFOX + бевацизумаб (n = 47)
Осложнения	116 (51 %)	29 (54 %)	40 (53 %)	23 (49 %)
Летальность	8 (3 %)	5 (9 %)	2 (3 %)	1 (2 %)

нена у 10 пациентов, у 6 оставшихся – расширенная правосторонняя ГГЭ. Медиана объема интраоперационной кровопотери в группе без летального исхода – 1100 (700–1800) мл, с летальным исходом – 1775 (900–3000) мл ($p = 0,055$). Причиной смерти 9 (56 %) пациентов явилась печеночная недостаточность. На 2-м месте по частоте летальности отмечалось кровотечение: из острых язв желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – 2 человека, и у 1 пациента – профузное кровотечение во время проведения операции. По одному наблюдению: синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) и перитонит, обусловленный тонкокишечными свищами.

Таблица 6. Уровень осложнений в зависимости от объема операции в сравниваемых группах

Объем операции	Число больных с осложнениями	
	без дооперационной ХТ ($n = 229$)	с дооперационной ХТ ($n = 176$)
ГГЭ ($n = 189$)	54 (47 %) из 115	25 (34 %) из 74
ГГЭ + резекция контралатеральной доли ($n = 105$)	20 (38 %) из 52	31 (58 %) из 53
РГГЭ ($n = 81$)	33 (69 %) из 48	28 (72 %) из 39
РГГЭ + резекция оставшейся части печени ($n = 24$)	8 (57 %) из 14	7 (70 %) из 10

Число умерших от острой печеночной недостаточности после операции в группе без дооперационной ХТ – 4 больных, в группе дооперационной системной ХТ – 2, в группе дооперационной регионарной ХТ умерших от острой печеночной недостаточности было 2.

Медиана объема интраоперационной кровопотери в группе умерших от острой печеночной недостаточности – 1400 мл; среди умерших не от печеночной недостаточности ($n = 7$) – 1775 мл ($p = 0,39$), она достоверно отличается от медианы кровопотери в группе пациентов без печеночной недостаточности – 1000 мл ($p = 0,02$).

Данные о числе больных с осложнениями в зависимости от объема резекции печени в сравниваемых группах представлены в табл. 6.

Дооперационная ХТ не привела к статистически достоверному росту уровня послеоперационных осложнений при сравнении однотипных операций. Количество осложнений при проведении стандартной ГГЭ и ГГЭ с резекцией контралатеральной доли не различается: $p = 0,17$ и $0,078$ соответственно. Также не имеется различий при проведении расширенной ГГЭ и расширенной ГГЭ с резекцией контралатеральной доли: $p = 0,2$ и $0,3$ соответственно. Имеются различия в уровне осложнений между перенесшими ГГЭ и расширенную ГГЭ ($p = 0,005$). Увеличение объема операции от ГГЭ к расширенной ГГЭ сопровождается ростом осложнений. Характер и частота осложнений среди перенесших обширные резекции печени в сравниваемых группах больных представлены в табл. 7.

Таблица 7. Характер и частота осложнений среди перенесших обширные резекции печени в сравниваемых группах больных

Осложнения	Частота осложнений в группах больных		
	без дооперационной ХТ ($n = 229$)	с дооперационной ХТ ($n = 176$)	p
Печеночная недостаточность ($n = 85$)	31 (13 %)	54 (31 %)	0,00001
Желчный свищ ($n = 70$)	42 (18 %)	28 (16 %)	0,06
Кровотечение в области операции ($n = 17$)	12 (5 %)	5 (3 %)	0,09
Поддиафрагмальные абсцессы ($n = 18$)	17 (7 %)	1 (0,6 %)	0,0001
Кровотечение из эрозий ЖКТ ($n = 6$)	5 (2 %)	1 (0,6 %)	0,09
Панкреатит ($n = 8$)	7 (3 %)	1 (0,6 %)	> 0,05
Стриктура внепеченочных желчных протоков ($n = 4$)	2 (1 %)	2 (1 %)	> 0,05
Тромбоз п/к ($n = 4$)	4 (2 %)	–	> 0,05
Тромбоз нижней и верхней полых вен ($n = 2$)	2 (1 %)	–	> 0,05
Перитонит ($n = 5$)	2 (1 %)	3 (2 %)	> 0,05
Пневмония ($n = 14$)	11 (5 %)	3 (2 %)	> 0,05
Инфаркт миокарда ($n = 7$)	3 (1 %)	4 (2 %)	> 0,05
ТЭЛА ($n = 3$)	2 (1 %)	1 (0,6 %)	> 0,05
Почечная недостаточность ($n = 10$)	6 (3 %)	4 (2 %)	> 0,05
Нагноение операционной раны ($n = 21$)	9 (4 %)	12 (7 %)	> 0,05
Сепсис ($n = 8$)	6 (3 %)	2 (1 %)	> 0,05

Осложнения после оперативного вмешательства на печени выявлены у 116 (51 %) больных без дооперационной ХТ и у 92 (52 %) с дооперационной ХТ. Наибольшее количество осложнений возникло у пациентов с предельно допустимыми по объему резекциями печени – 66 % без дооперационной ХТ и 71 % с дооперационной ХТ. Среди больных, перенесших стандартную ГГЭ и ГГЭ с резекцией контралатеральной доли, число больных с послеоперационными осложнениями было несколько меньше и составило 44 % в каждой сравниваемой группе.

На 1-м месте среди осложнений – печеночная недостаточность, возникшая вследствие недостаточного объема оставшейся части печени, отмечена у 85 (21 %) пациентов: без дооперационной ХТ – у 31 (13 %), с дооперационной ХТ – у 54 (31 %) ($p = 0,00001$). У 294 больных, подвергнутых стандартной ГГЭ с резекцией и без резекции контралатеральной доли данное осложнение отмечено у 49 (17 %) больных. У 111 пациентов, перенесших расширенную ГГЭ без резекции и с резекцией оставшейся части печени, печеночная недостаточность развилась у 36 (32 %), что достоверно выше частоты данного осложнения среди перенесших стандартную ГГЭ, включая резекцию оставшейся доли печени ($p = 0,0008$).

На 2-м месте – желчеистечение и желчные свищи. Если истечение желчи из зоны резекции продолжается более 14 дней, то можно говорить о формировании желчного свища. Частота данного осложнения составила в группе без дооперационной ХТ 18 %, в группе с дооперационной ХТ – 16 % ($p = 0,06$). Третьим по частоте возникновения осложнением среди всех оперированных являлся поддиафрагмальный абсцесс – 4 %. Наиболее часто данное осложнение встречалось в группе без дооперационной ХТ – 7 %.

Послеоперационное кровотечение в области операции – у 17 (4 %) пациентов – встречалось в основном при выполнении расширенных ГГЭ ($p = 0,9$). Все прочие осложнения представлены единичными наблюдениями, и различия в их частоте в 2 сравниваемых группах не носят статистически достоверного характера.

Частота ведущих послеоперационных осложнений достоверно увеличивается от стандартной ГГЭ к расширенной ГГЭ ($p = 0,0004$). Учитывая статистически достоверное различие в уровне послеоперационных осложнений между перенесшими стандартную ГГЭ, включая больных с резекцией контралатеральной доли печени, и перенесшими расширенную ГГЭ, в том числе с резекцией оставшейся части печени, целесообразно представить сравнительный анализ частоты отдельных ведущих послеоперационных осложнений в 2 вышеуказанных группах. Эти данные представлены в табл. 8.

Частота острой печеночной недостаточности в группе стандартной ГГЭ – 17 %, включая перенес-

ших резекцию контралатеральной доли, достоверно ниже частоты этого осложнения среди перенесших расширенную ГГЭ, включая резекцию оставшейся части печени, – 32 % ($p = 0,0008$). Частота других ведущих послеоперационных осложнений достоверно не зависит от объема резекции печени.

Таблица 8. Частота ведущих послеоперационных осложнений среди больных, перенесших различные по объему резекции печени

Характер осложнений	Частота ведущих осложнений	
	ГГЭ ± резекция контралатеральной доли (n = 294)	РГГЭ ± резекция оставшейся части печени (n = 111)
Острая печеночная недостаточность (n = 85)	49 (17 %)	36 (32 %)
Желчный свищ (n = 70)	44 (15 %)	26 (23 %)
Кровотечение в зоне операции (n = 17)	12 (4 %)	5 (4,5 %)
Поддиафрагмальный абсцесс (n = 18)	13 (4,4 %)	5 (4,5 %)

Обсуждение

В проведенном исследовании у всех пациентов имелся хотя бы один неблагоприятный фактор прогноза. Выбор лечебной тактики при метастазах КРР в печени у больных с неблагоприятными факторами прогноза – не решенная в настоящее время проблема, требующая дополнительного изучения и дополнительных исследований. Актуальность исследования обусловлена преобладанием таких больных. Улучшение результатов лечения пациентов с метастазами КРР в печени с неблагоприятными факторами прогноза достигается только комбинированным лечением.

В нашем исследовании нет экономных резекций печени, что является проявлением обширного опухолевого поражения органа: билобарное поражение – у 53 % пациентов, множественные метастазы – у 39 %, медиана определяемых метастазов в печени составила 4,1 очага, средний размер метастазов – 7 см.

Целью данного исследования явилось: оценить эффективность дооперационной ХТ и провести сравнительный анализ переносимости больными различных вариантов обширной резекции печени в зависимости от проведения ХТ, летальности и частоты послеоперационных осложнений.

Частота осложнений после операции на печени по поводу метастазов КРР в печени колеблется в пределах 20–50 %. По мере накопления опыта, усовершенствования техники операций показания к операции расширялись. Большая часть операций к 2000 г. представляла собой уже обширные резекции, иногда с удалением до 80 % паренхимы печени. При этом уровень осложнений остался прежним [11–14].

В структуре осложнений ведущее место занимает печеночная недостаточность, варьирующая от 1 до 15 % случаев. Второе место по частоте возникновения занимает желчный свищ — от 3 до 13 %. Третье место — поддиафрагмальный абсцесс, отмечающийся у 2–6 % оперированных.

До второй половины 90-х годов XX века выполнялись преимущественно экономные резекции, чем и объясняется сравнительно низкий уровень печеночной недостаточности после всех операций на печени. Другие осложнения: послеоперационное кровотечение из сосудов оставшейся части печени, кровотечение из острых эрозий ЖКТ, тромбоз воротной вены, тромбоз глубоких вен конечностей, тромбоэмболические осложнения, пневмония, нагноение операционной раны, сепсис — колебались с частотой от 1 до 6 % [15, 16]. После 2000 г. преобладают обширные резекции печени и, соответственно, увеличивается доля больных с печеночной недостаточностью [17–20]. Следует отметить: два ведущих осложнения — желчный свищ и абсцесс зоны резекции — обусловлены технической стороной операции. Адекватность обработки раневой поверхности печени и адекватное дренирование «проблемных» мест области операции позволяют свести их к минимуму.

Послеоперационная летальность при хирургическом лечении больных с метастазами КРР в печени составляет в настоящее время менее 6 %, а в крупных специализированных клиниках — менее 3 % [17, 21]. Есть публикации, в которых послеоперационная летальность — менее 1 % [22]. Имеются публикации, в которых при удалении 80 % паренхимы печени летальность не превышает 5 %, но это происходит в специализированных клиниках среди исключительно отобранных больных. Доминирующие причины, приводящие к смерти: печеночная недостаточность, кровотечение и в меньшей степени инфекционные осложнения [17].

По влиянию дооперационной ХТ на послеоперационные осложнения нет единого мнения. В ряде работ не обнаружено влияния дооперационной ХТ на послеоперационное течение [23, 24]. С другой стороны, во многих работах показано клинически значимое преобладание частоты послеоперационных осложнений в группе с дооперационной ХТ по отношению к группе хирургического лечения [25, 26]. Значения колеблются в пределах 13–16 % в группе хирургического лечения и до 25–37 % в группе неoadьювантной ХТ.

Уровень осложнений после резекций печени без дооперационной ХТ — 12–38 %, что достоверно не отличается от уровня осложнений после резекций печени аналогичного объема с дооперационной многокурсовой ХТ. Структура осложнений при хирургическом лечении с дооперационной системной ХТ аналогична таковой при хирургическом лечении. Ведущее место занимают: печеночная недостаточность — 7–11 %,

абсцесс в зоне резекции — 4–9 % и желчный свищ — 2–8 %. Включение в дооперационную ХТ бевацизумаба никак не изменило уровень и структуру послеоперационных осложнений [26–28].

Более важным фактором влияния на послеоперационные осложнения, чем факт дооперационной ХТ, признается количество дооперационных циклов ХТ. М. Karoui et al. (2006) в своей работе показал зависимость частоты осложнений от количества дооперационных циклов ХТ [29]. Без дооперационной ХТ осложнения наблюдались в 13 % случаев, при количестве циклов менее 5 — в 19 %, при 6–9 циклах — в 45 %, более 10 циклов — в 62 % наблюдений. В структуре осложнений отмечалось статистически значимое преобладание печеночной недостаточности и поддиафрагмальных абсцессов в группе неoadьювантной ХТ с количеством циклов более 6–11 и 9 % против 1 и 2 % в хирургической группе с учетом одинаковых объемов операций. Другие виды осложнений не различались между группами [26].

Интересный факт отмечен в работе J.N. Vauthey et al. (2006) — применение бевацизумаба с оксалиплатином уменьшило синусоидальную дилатацию относительно аналогичной дооперационной ХТ до 27,4 % против 53,5 % без бевацизумаба ($p = 0,006$), в том числе и тяжелой степени — 8,1 % против 27,9 % ($p = 0,006$) соответственно [30].

Интересный факт отмечен в некоторых работах о влиянии дооперационной биотерапии на послеоперационное течение. Частота осложнений при биотерапии в исследованиях В. Gruenberger et al. (2008) статистически не различалась с контрольной группой. Не обнаружено влияния биотерапии на осложнения, связанные с повреждением печени (17,9 против 26,3 %), операционной раной (10,3 против 7 %), тромбозами и кровотечениями (2,6 против 5,3 %) ($p > 0,05$). Различия в кровопотере во время операции между группами указанными авторами также не были выявлены [31].

Заключение

Таким образом, при анализе непосредственных результатов обширных резекций печени как без дооперационной ХТ, так и с дооперационной многокурсовой ХТ летальность и уровень осложнений в сравниваемых группах лечения достоверно не различаются. Дооперационное лекарственное лечение до 6 курсов не увеличивает летальность и частоту осложнений. Добавление бевацизумаба к лечению в группе дооперационной регионарной ХТ не увеличивает летальность и частоту осложнений. Медиана объема кровопотери среди умерших после операции больных не отличается от объема интраоперационной кровопотери среди перенесших операцию. Причиной смерти 9 (56 %) пациентов явилась печеночная недостаточность. Уровень осложнений после обширных резекций печени, независимо от характера операций, в сравни-

ваемых группах лечения достоверно не различается. При увеличении объема операции от стандартной ГГЭ к расширенной ГГЭ, независимо от лечения, достоверно увеличивается частота острой печеночной недостаточности.

Ведущее место среди осложнений в группах лечения занимает острая печеночная недостаточность — 21 %.

Наибольшая частота острой печеночной недостаточности в сравниваемых группах наблюдается в группе с дооперационной регионарной ХТ. Второе место по частоте осложнений занимают желчные свищи — 17 %, 3-е место — послеоперационное кровотечение в зоне операции — 4 %, и 4-е место — поддиафрагмальный абсцесс — 4 %.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Boyle P., Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005 Mar;16(3):481–8. doi:10.1093/annonc/mdi098. Accessed 5.16.07.
- Kokudo N., Tada K., Seki M. et al. Anatomical major resection versus nonanatomical limited resection for liver metastases from colorectal carcinoma. *Am J Surg* 2001;181(2):153–9.
- Kubota K.I., Makuuchi M., Kusaka K. et al. Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resection surgery for hepatic tumors. *Hepatology* 1997;26:1176–81.
- Rudroff C., Altendorf-Hoffmann A., Stangl R., Scheele J. Prospective randomized trial on adjuvant hepatic-artery infusion chemotherapy after R0 resection of colorectal liver metastases. *Langenbecks Arch Surg* 1999;384(3):243–9.
- Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 г. *Вестник ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН* 2007;18(2). Прил. 1
- Lawes D., Taylor I. Chemotherapy for colorectal cancer – an overview of current management for surgeons. *Eur J Surg Oncol* 2005;31(9):932–41.
- Azoulay D., Andreani P., Maggi U. et al. Combined liver resection and reconstruction of the supra-renal vena cava: the Paul Brousse experience. *Ann Surg* 2006;244(1):80–8.
- Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ЕСМО). Редакторы русского перевода С.А. Тюляндин, Н.И. Переводчикова, Д.А. Носов. М.: Изд. группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2008. 146 с.
- Brown K., Kemeny N., Berger M.F. et al. Obstructive jaundice in patients receiving hepatic artery infusional chemotherapy: Etiology, treatment implications, and complications after transhepatic biliary drainage. *J Vasc Intervent Radiol* 1997;8(2):229–34.
- Lygidakis N.J., Singh G., Bardaxoglou E. et al. Two-stage liver surgery for advanced liver metastasis synchronous with colorectal tumor. *Hepatogastroenterology* 2004;51(56):413–8.
- Falcone A., Ricci S., Brunetti I. et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1670–6.
- Lievre A., Bachet J.B., Boige V. et al. KRAS mutation as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008;26(3):374–9.
- Nakamura S., Yokoi Y., Suzuki S. et al. Results of extensive surgery for liver metastases in colorectal carcinoma. *Brit J Surg* 1992;79 (1):35–8.
- Zacharias T., Jaeck D., Oussoultzoglou E. et al. First and repeat resection of colorectal liver metastases in elderly patients. *Ann Surg* 2004;240(5):858–65.
- Fernandez F.G., Ritter J., Goodwin J.W. et al. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. *J Am Coll Surg* 2005;200 (6):845–53.
- Figueras J., Valls C., Rafecas A. et al. Resection rate and effect of postoperative chemotherapy on survival after surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2001;88(7):980–5.
- Патютко Ю.И. Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени. М.: Практическая медицина, 2005.
- Bijelic L., Yan T.D., Sugarbaker P.H. Failure analysis of recurrent disease following complete cytoreduction and perioperative intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2007 Aug;14(8):2281–8.
- Kato T., Yasui K., Hirai T. et al. Therapeutic results for hepatic metastases of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy: analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institution. *Dis Colon Rectum* 2003;46(10 Suppl):S22–31.
- Tomlinson J.S., Jarnagin W.R., DeMatteo R. P. et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol* 2007;25(29):4575–80.
- Yan B., Clingan P., Morris D. Hepatic cryotherapy and regional chemotherapy with or without resection for liver metastases from colorectal carcinoma. how many are too many? *Cancer* 2003 Jul 15;98(2):320–30.
- Abdalla E.K., Adam R., Bilchik A.J. et al. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006;13(10):1271–80.
- Lencioni R., Cioni D., Bartolozzi C. (Eds.). *Focal liver lesions: detection, characterization, ablation*. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 2005.
- Malafosse R., Penna C., Sa Cunha A., Nordlinger B. Surgical management of hepatic metastases from colorectal malignancies. *Ann Oncol* 2001;12 (7):887–94.
- Adam R., Hagopian E.J., Linhares M. et al. A comparison of percutaneous cryosurgery and percutaneous radiofrequency for unresectable hepatic malignancies. *Arch Surg* 2002;137(12):1332–9.
- Colucci G., Gebbia V., Paoletti G. et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol* 2005;23(22):4866–75.
- Van Cutsem E., Tabernero J., Lakomy R. et al. Intravenous (IV) aflibercept versus placebo in combination with irinotecan/5-FU (FOLFIRI) for second line treatment of metastatic colorectal cancer (MCR): results of a multinational phase III trial (EFC 10262-VELOUR). *Ann Oncol* 2011;22 (suppl):v18.
- Zarate R., Rodriguez J., Bandres E. et al. Oxaliplatin, irinotecan and capecitabine as first-line therapy metastatic colorectal cancer (mCRC): a dose-finding study and pharmacogenomic analysis. *Br J Cancer* 2010;102(6):987–94.
- Kemeny N.E. Current approaches for liver-only metastases in colorectal cancer. *Com Oncology* 2006 June;3(6):26–35.
- Wei A.C., Greig P.D., Grant D. et al. Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience. *Ann Surg Oncol* 2006;13(5):668–76.
- Hecht J.R., Mitchell E., Chidiac T. et al. A randomised phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27 (5):672–80.