

# Современные подходы к лечению метастазов колоректального рака в печени

*Ю.И. Патютко, А.Л. Пылев, И.В. Сагайдак, А.Г. Котельников, Д.В. Подлужный, А.Н. Поляков, А.А. Иванов, Е.С. Чуцурев, К.Г. Мамонтов, А.А. Пономаренко*

*ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*

## Введение

Лечение колоректального метастатического рака печени – сложная и актуальная проблема. Учитывая неуклонный рост заболеваемости и высокий уровень смертности от данной опухолевой патологии, поиск и систематизация новых методов оказания полноценной помощи этой тяжелой категории больных является важнейшей задачей современной клинической онкологии. Долгое время пациенты с подобной распространенностью опухолевого процесса не получали адекватной терапии и ограничивались симптоматическим лечением. С появлением в 60-х годах прошлого века противоопухолевых препаратов впервые стало возможно оказание специфической медицинской помощи больным колоректальным метастатическим раком печени. Однако реальный прорыв в данном вопросе наметился только с развитием хирургии печени. Первые шаги в данном направлении были сделаны в 70-х годах прошлого столетия, однако достаточно широкое распространение в отечественной медицинской практике хирургия печени получила лишь в 90-е годы. Именно тогда были разработаны и стандартизированы новые методики, обеспечивающие более совершенное, быстрое, а главное, безопасное удаление пораженного участка печени [1–3]. Тем не менее данные вмешательства остаются прерогативой лишь крупных специализированных медицинских центров, а опыт резекций в большинстве клиник не превышает несколько десятков операций.

В настоящее время лечение злокачественных новообразований в печени представляет собой

сложную многофакторную терапию, включающую, помимо резекции печени, применение современных противоопухолевых химиопрепаратов, использование рентгенохирургических технологий, локальных методов опухолевой деструкции, таких, как крио- или термоабляция. Использование всех вышеперечисленных методик в комплексе позволяет существенно увеличить продолжительность жизни и улучшить ее качество у больных с данной опухолевой патологией.

Основной целью данной публикации является освещение 18-летнего опыта хирургического отделения опухолей печени и поджелудочной железы ГУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН” в оказании медицинской помощи пациентам с метастатическим колоректальным раком печени.

## Характеристика больных и методы исследования

Работа основана на анализе клинических наблюдений 449 больных, находившихся на лечении в хирургическом отделении опухолей печени и поджелудочной железы ГУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН” и перенесших радикальное хирургическое лечение по поводу метастазов колоректального рака в печени. Во всех случаях диагноз был морфологически верифицирован.

Из числа всех оперированных у 39 больных выполнены повторные вмешательства по поводу рецидива печеночных метастазов. Таким образом, всего произведено 488 оперативных вмешательств на печени.

Наиболее часто метастатическое поражение печени определялось при локализации первичной опухоли в ободочной кишке – 300 (66,8%) больных, в прямой кишке – 128 (28,5%), мультицентричная локализация рака – 19 (4,3%) больных. Метастатическое поражение печени при опухолях перианальной зоны было выявлено у 2 (0,4%) больных. Распределение больных в зависимости от локализации первичного очага представлено в табл. 1.

У 193 (43%) пациентов метастатическое поражение печени было диагностировано одновременно с первичным очагом.

Наиболее часто опухолевые очаги при колоректальном метастатическом поражении печени определялись в правой доле – 230 (47,1%) случаев. Левая доля поражена в 83 наблюдениях, что составило 17% от общего числа выполненных операций. Билобарное поражение печени выявлено в 175 (35,9%) наблюдениях.

Мы дифференцировали пациентов также в зависимости от количества опухолевых очагов в печени. Солитарные метастазы были удалены у 47,2% больных (n = 230); единичные опухолевые очаги (не более 3) были подвергнуты оперативному лечению в 26,8% случаев (n = 131); операции по поводу множественного метастатического поражения составили 26% от общего количества вмешательств (n = 127).

Гемигепатэктомии или операции, при которых объем удаляемой паренхимы печени превышал правую или левую доли, перенесли 397 пациентов (81,4%). Данные об объеме оперативного вмешательства на печени представлены в табл. 2.

У 62 больных с билобарным колоректальным метастатическим поражением печени гемигепатэктомия сочеталась с воздействием на очаги контрлатеральной доли. Из них у 31 пациента резекция печени сочеталась с локальным циторедуктивным воздействием на опухолевые очаги в печени – криодеструкцией или радиочастотной термоаблацией. Криодеструкция осуществлялась с помощью аппарата “Криоэлектроника” с использованием перфорационных или контактных аппликаторов различного диаметра при температуре -180 °С. Радиочастотная термоаблация выполнялась аппаратом RITA при температуре от +80 до +105 °С под контролем интраоперационного УЗИ.

Правосторонняя гемигепатэктомия по поводу колоректального метастатического поражения печени была выполнена у 236 пациентов, что составило 48,4% от общего количества операций, левосторонняя – 68 (13,9%) раз.

**Таблица 1.** Распределение больных в зависимости от локализации первичного очага

Локализация первичного очага	Число больных	
	n	%
Ободочная кишка	300	66,8
Прямая кишка	128	28,5
Перианальная зона	2	0,5
Мультицентричный рост	19	4,2
Всего	449	100

**Таблица 2.** Распределение больных в зависимости от объема операции

Объем операции	Кол-во операций	
	n	%
Экономные резекции	91	18,6
Обширные резекции	397	81,4
Всего	488	100

Предельно обширные резекции печени по поводу метастазов рака толстой кишки были проводились в 93 (19,1%) случаях. К данным операциям, прежде всего, относятся расширенные правосторонняя и левосторонняя гемигепатэктомия (трисекционэктомия, трисекторэктомия, трисекционэктомия). После хирургического вмешательства подобного объема, если операция сочетается с сегментэктомией I, то оставшаяся после резекции часть печени представлена только 2 сегментами. По Брисбейнской классификации (2000) предпочтительное название данного вмешательства – трисекционэктомия. В нашей клинике по поводу колоректального метастатического поражения печени выполнено 65 правосторонних трисекционэктомий (69,9%) и 28 левосторонних (30,1%) от всего количества трисекционэктомий. Правосторонняя трисекционэктомия без удаления дополнительных отделов печени была выполнена у 51 пациента. У 6 (6,51%) больных операция сочеталась с сегментэктомией I. У 6 пациентов была выполнена правосторонняя трисекционэктомия с резекцией III сегмента, что составило также 6,5% от общего количества таких операций. У одного больного правосторонняя трисекционэктомия сочеталась с резекцией II сегмента печени и у одного – с резекцией I и III сегментов. Левосторонняя трисекционэктомия без резекции других сегментов правой доли печени была выполнена у 22 пациентов, что составило 23,7%. У 5 (5,4%) больных левосторонняя трисекционэктомия сочеталась с сегментэктомией I. 1 (1,2%) пациенту левосторонняя трисекционэктомия была выпол-

**Таблица 3.** Распределение больных, перенесших трисекционэктомии, в зависимости от объема операции

Объем операции	Число больных			
	n		%	
Правосторонняя трисекционэктомия		51		54,8
Правосторонняя трисекционэктомия с сегментэктомией I		6		6,5
Правосторонняя трисекционэктомия с резекцией III сегмента	65	6	69,9	7,14
Правосторонняя трисекционэктомия с резекцией II сегмента		1		1,1
Правосторонняя трисекционэктомия с резекцией I и III сегментов		1		1,1
Левосторонняя трисекционэктомия		22		23,7
Левосторонняя трисекционэктомия с сегментэктомией I	28	5	30,1	5,4
Левосторонняя трисекционэктомия с резекцией VII сегмента		1		1,1
Всего операций		93		100

**Таблица 4.** Распределение больных с опухолевым поражением I сегмента печени в зависимости от объема оперативного вмешательства

Вид лечения	Число больных	
	n	%
Обширные резекции с сегментэктомией I	27	81,8
Экономные и атипичные резекции с сегментэктомией I	3	9,1
Изолированная сегментэктомия I	2	6,1
Криодеструкция I сегмента	1	3,0
Всего	33	100

нена в сочетании с резекцией VII сегмента печени. Распределение больных, перенесших трисекционэктомии, в зависимости от объема операции, представлено в табл. 3.

У 33 пациентов исследуемой группы отмечалось опухолевое поражение хвостатой доли печени. Солитарное опухолевое поражение печени с вовлечением I сегмента определялось у 8 больных, что составило 24,2%. Единичные метастазы колоректального рака были у 9 (27,3%) больных, множественные – у 16 пациентов, что составило наибольшую группу – 48,5%.

Изолированная резекция хвостатой доли печени по поводу колоректального метастатического поражения была выполнена в 2 случаях, что составило 6,1% от общего количества наб-

людений. В большинстве случаев резекция I сегмента сочеталась с обширными резекциями печени, то есть со стандартными и расширенными гемигепатэктомиями. При метастатическом раке толстой кишки сегментэктомия I в сочетании с обширными резекциями печени была выполнена у 27 (81,8%) пациентов, экономные резекции печени с резекцией хвостатой доли – у 3 (9,1%) пациентов. Одному больному (3%) произведена криодеструкция I сегмента. Полученные данные представлены в табл. 4.

Из 488 резекций печени изолированное поражение печени отмечалось лишь в 354 (72,5%) случаях. У 38 (7,5%) больных было выявлено распространение опухоли на соседние органы и структуры. У 96 (19,7%) пациентов определялись внепеченочные метастазы. Полученные данные представлены в табл. 5.

При распространении опухолевого очага на соседние органы и структуры наиболее предпочтительной тактикой, на наш взгляд, являлась резекция пораженных органов и тканей. Наиболее часто мы выполняли резекцию диафрагмы – 31 случай и паранефральной клетчатки – 12 случаев. При врастании опухоли в магистральные сосуды в 8 случаях нами выполнена резекция нижней полой вены и в 3 – воротной вены.

При внепеченочном метастатическом поражении наиболее часто поражались лимфатические узлы ворот печени и чревного ствола – 78 пациентов. Так как не всегда удается макроскопически определить степень поражения лим-

фатических узлов, лимфодиссекцию при операциях на печени по поводу колоректальных метастазов следует считать необходимым этапом операции, который имеет не только диагностическое значение, но и увеличивает радикализм операции, а также обеспечивает профилактику опухолевого стеноза внепеченочных желчных протоков.

Среди других внепеченочных проявлений основного заболевания у пациентов, перенесших резекции печени, следует отметить метастатическое поражение забрюшинных лимфатических узлов, метастазы в яичники, легкие, почки.

У 51 пациента с синхронным колоректальным метастатическим поражением печени выполнены симультанные операции. Из них у 11 больных по поводу метастатического рака прямой кишки, у 16 – по поводу рака сигмовидной кишки. Подавляющее большинство в данной группе составили пациенты с локализацией первичной опухоли в других отделах, кроме сигмовидного, ободочной кишки, – 24 пациента. Основной объем операций на печени при симультанных операциях по поводу распространенного колоректального рака составили стандартные гемигепатэктомии, из них правосторонние – 11 случаев (21,6 %), левосторонние – 6 (11,8 %). Другие оперативные вмешательства на печени: расширенная правосторонняя гемигепатэктомия – 4 случая (7,8 %), расширенная левосторонняя – 2 случая (3,9 %). Остальные операции в данной группе выполнялись в объеме экономных резекций. Резекция II–III сегментов выполнена у 5 больных, что составило 9,8% от общего числа наблюдений, резекция IV–V сегментов – у 6 больных (11,8 %). Типичные резекции и сегментэктомии (13,7%) выполнены у 7 больных, соответственно, каждая. В 3 случаях объем операции был ограничен резекцией VI–VII сегментов печени (5,9%). Полученные данные отражены в табл. 6.

С 1997 г. в рамках научной работы нашего отделения стала применяться адъювантная химиотерапия после резекции печени по поводу колоректальных метастазов. Всего послеоперационное лекарственное лечение получили 293 пациента. Из них у 136 пациентов использовалась комбинация препаратов “5-Фторурацил” и “Лейковарин”. С 2004 г. мы стали применять схему с включением оксалиплатина. Данную терапию получили 127 больных. Остальные пациенты, в силу различных обстоятельств, получали терапию с включением таких препаратов, как “Ралтитрексид”, “Капецитабин”, “Иринотекан”

**Таблица 5.** Распределение больных в зависимости от внепеченочного распространения опухоли

Внепеченочные проявления заболевания	Число больных	
	п	%
Внепеченочные метастазы	96	19,7
Врастание опухоли в соседние структуры	38	7,8
Изолированное поражение печени	354	72,5
Всего операций	488	100

**Таблица 6.** Объем вмешательства на печени при симультанных операциях

Объем операции на печени	Число больных	
	п	%
Правосторонняя гемигепатэктомия	11	21,6
Левосторонняя гемигепатэктомия	6	11,8
Расширенная правосторонняя гемигепатэктомия	4	7,8
Расширенная левосторонняя гемигепатэктомия	2	3,9
Резекция II–III сегментов	5	9,8
Резекция IV–V сегментов	6	11,8
Резекция VI–VII сегментов	3	5,9
Сегментэктомии	7	13,7
Атипичные резекции	7	13,7
Всего	51	100

и биотерапевтический таргетный препарат “Бевацизумаб” (“Авастин”). Применение комбинации 5-Фторурацила и лейковарина заключалось во введении 5-Фторурацила 600 мг/м<sup>2</sup> в сутки в виде 96-часовой инфузии, лейковарина – 100 мг/м<sup>2</sup> в сутки – струйно 1–4-й день. Схема с включением оксалиплатина (FOLFOX-6) также подразумевает использование длительных инфузий и представляет собой применение препарата “Оксалиплатин” (“Элоксатин”, “Оксатера”) в дозировке 100 мг/м<sup>2</sup> в виде двухчасовой инфузии, “Лейковарина” 200 мг/м<sup>2</sup> – двухчасовая инфузия, 5-фторурацила 400 мг/м<sup>2</sup> – болюсное введение с последующим введением препарата 2400–3000 мг/м<sup>2</sup> путем 46-часовой инфузии. Первый курс при обеих схемах проводился регионарно в печеночную артерию. Последующие курсы выполнялись системно. Каждому больному планировалось проведение 6 курсов (при на-



**Таблица 7.** Средняя кровопотеря при операциях на печени различного объема

Объем операции на печени	Средний объем интраоперационной кровопотери, мл
Экономные резекции	950
Гемигепатэктомии	1445,6
Расширенные гемигепатэктомии	1750
Расширенные гемигепатэктомии с резекцией НПВ	3860
Резекции печени в сочетании с сегментэктомией I	2278,5
Симультанные операции	1254
Всего	1395,9

личии внепеченочных метастазов – 8 курсов) химиотерапии, в среднем 4,7 курса. Уменьшение продолжительности терапии было обусловлено развившейся в ряде случаев токсичностью, а также прогрессированием основного заболевания на фоне проводимой химиотерапии или самостоятельным отказом больного от дальнейшего лечения.

С 2005 г. в Алтайском филиале ГУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН” начато изучение роли предоперационной многокурсовой регионарной химио- и биотерапии в комбинированном лечении больных метастазами колоректального рака печени. Дооперационная внутриартериальная (использовалась собственная печеночная артерия) химиотерапия по схеме FOLFOX-6 проведена у 23 больных. Аналогичная регионарная инфузия с внутриартериальным введением бевацизумаба – 5 мг/кг, помимо вышеперечисленных препаратов, выполнена еще у 11 больных. Резекции печени производили через 4–6 нед после завершения дооперационного лекарственного лечения. После резекции печени всем больным выполнялась аналогичная по пути введения, дозам и количеству курсов противоопухолевая лекарственная терапия. Такая схема комбинированного лечения проведена у 34 пациентов.

### Результаты

Средняя операционная кровопотеря у всех больных, перенесших резекции печени по поводу колоректального метастатического поражения ( $n = 454$ ), составила 1395,9 мл. Имеется прямая корреляция между объемом оперативного пособия и объемом кровопотери. При операциях наибольшего объема (трисекционэктомии) кровопотеря составила 1750 мл. У пациентов, перенесших трисекционэктомию с резекцией нижней полой вены ( $n = 6$ ), средний объем кровопотери составил 3860 мл, однако следует отметить, что у 1 из 6 пациентов данной группы кровопотеря составила 10 000 мл, что привело к существен-

ному увеличению среднего показателя в сравнении с общей группой. При стандартных гемигепатэктомиях объем кровопотери был несколько ниже и составил 1445,6 мл. Наименьшая кровопотеря получена нами при экономных резекциях печени – 950 мл.

При хирургических вмешательствах по поводу опухолевого поражения печени с вовлечением в процесс первого сегмента объем кровопотери составил 2278,5 мл. Высокий уровень кровопотери в данной группе объясняется, как правило, предельно большими объемами операций, сопутствующих сегментэктомии I, а также частым вовлечением в опухолевый процесс при данной распространенности магистральных сосудов.

При симультанных хирургических вмешательствах средний объем кровопотери составил 1254 мл. Данные показатели отражены в табл. 7.

При оценке среднего объема кровопотери у пациентов, перенесших резекции печени по поводу метастазов рака толстой кишки за последний год, отмечается снижение данного показателя до 1000,3 мл. Данный факт объясняется как совершенствованием технических аспектов выполнения оперативных вмешательств (максимальная сосудистая изоляция печени путем предварительной перевязки магистральных сосудов кавальных и глиссоновых ворот, выполнение сегментоориентированных вмешательств), так и применением специальных технических средств, обеспечивающих гемостаз при рассечении паренхимы и обработке резецированной поверхности печени. К таким средствам следует отнести аппараты для радиочастотной абляции (RITA) с насадками для резекции печени (HABIB SEALER), аргонные коагуляторы и гемостатические губки (тахокотмб).

Снижению интраоперационной кровопотери также способствовал такой этап оперативного вмешательства, как пережатие гепатодуоденальной связки, выполняемый в момент резекции печени. Даная процедура при продолжительнос-

ти менее 25 мин не приводила к увеличению риска развития печеночной недостаточности.

Послеоперационная летальность во всей исследуемой группе больных составила 3,5% (n = 17). Наиболее частая причина послеоперационной летальности – острая печеночная недостаточность. Данное осложнение стало фатальным для 6 больных, что составило 1,2% от общего количества наблюдений. Другие причины послеоперационной летальности: кровотечение в области операции и перитонит – по 2 пациента (0,4%) с каждым осложнением. Такие осложнения, как пневмония, кровотечение из острых язв желудочно-кишечного тракта, почечная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность и мезентериальный тромбоз, стали фатальными для остальных умерших больных данной группы. Летальность от данных осложнений составила по 0,2% от общего количества наблюдений. Учитывая то, что уровень послеоперационных осложнений напрямую зависит от объема оперативного вмешательства на печени, частота возникновения отдельных осложнений оценивалась нами как у всей исследуемой группы в целом, так и в отдельных группах пациентов, дифференцированных в зависимости от объема оперативного лечения.

Осложнения после оперативного вмешательства на печени выявлены у 30,1 % больных (n = 147). Наибольшее количество осложнений возникло у пациентов с предельно обширными резекциями печени (44,1%). Среди лиц, перенесших стандартные гемигепатэктомии, и у пациентов, перенесших экономные резекции печени, количество послеоперационных осложнений было несколько меньше и составило 32,9 и 6,6% соответственно. На 1-м месте среди осложнений – печеночная недостаточность, возникшая вследствие недостаточного объема оставшейся части печени. Во всей исследуемой группе больных печеночная недостаточность возникла у 54 (11,1%) пациентов. У больных, перенесших трисекционэктомию, частота развития печеночной недостаточности составила 23,7% (n = 22). У больных, подвергнутых операциям в объеме удаления доли печени или экономным резекциям, частота развития данного осложнения была достоверно ниже и составила 9,5 и 3,3% соответственно. На 2-м месте среди послеоперационных осложнений – желчеистечение. Если истечение желчи из зоны резекции носит продолжительный характер, то можно говорить о формировании желчного свища. Частота воз-

никновения данного осложнения составила 7,4% (n = 36). У пациентов с расширенными резекциями печени желчные свищи формировались в 16,1% случаев. У пациентов, перенесших стандартные гемигепатэктомии – в 5,6%. После экономных резекций печени данное осложнение развивалось в 4,4% случаев. Третьим по частоте возникновения осложнением в исследуемой группе пациентов стало развитие послеоперационных абсцессов – 4,5% (n = 19). Наиболее часто данное осложнение встретилось у пациентов, перенесших стандартную гемигепатэктомию. К следующему часто возникающему после операций на печени осложнению следует отнести нагноение послеоперационной раны. Данное состояние развивалось у 4,7% больных, и, в основном, встречалось у больных, перенесших предельно обширные резекции печени – 8,6% наблюдений. Данные о частоте всех послеоперационных осложнений представлены в табл. 8.

Отдельно нами изучены непосредственные результаты лечения у пациентов, перенесших повторные резекции печени по поводу колоректального метастатического поражения (n = 39). Послеоперационной летальности в данной группе не было, осложнения после выполненных операций развились у 15 пациентов. Общее количество осложнений составило 38,5%. Наиболее часто были диагностированы желчные свищи – в 18,2%. У 3 пациентов была выявлена послеоперационная пневмония, что составило 7,8% от общего количества осложнений. Другие патологические состояния развивались не более чем в 5,2% случаев. Данные о послеоперационных осложнениях в данной группе больных представлены в табл. 9.

Отдельно частота послеоперационных осложнений была оценена нами у группы больных, перенесших симультанные операции. Уровень летальности в данной группе больных составил 3,9% (n = 2). Фатальными осложнениями стали перфорация тонкой кишки и мезентериальный тромбоз. У обоих умерших пациентов были выполнены операции в объеме гемиколэктомии в сочетании с обширной резекцией печени. У всех больных описываемой группы (n = 51) частота развития послеоперационных осложнений не превышала 35,3%. Наиболее частым осложнением у данной категории больных стало формирование наружных желчных свищей.

При сравнительной оценке послеоперационных осложнений после симультанных обширных и экономных резекций печени мы получили зна-

Таблица 8. Послеоперационные осложнения в зависимости от объема операции на печени

Вид осложнения	Частота осложнений в зависимости от вида операции						Всего	
	расширенные гемигепат-эктомии		гемигепат-эктомии		экономные резекции			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Печеночная недостаточность	22	23,7	29	9,5	3	3,3	54	11,1
Желчный свищ	15	16,1	17	5,6	4	4,4	36	7,4
Пневмония	6	6,5	1	0,3	3	3,3	10	2
Абсцесс	4	4,3	15	4,9	3	3,3	22	4,5
Нагноение послеоперационной раны	8	8,6	10	3,3	5	5,5	23	4,7
Сепсис	3	3,2	7	3,3	3	3,3	13	2,7
Гематома	3	3,2	12	3,9	3	3,3	18	3,7
Почечная недостаточность	2	2,2	1	0,3	–	–	3	0,6
Кишечный свищ	1	1,1	–	–	1	1,1	2	0,4
ТЭЛА	1	1,1	1	0,3	1	1,1	3	0,6
Кровотечение	–	–	4	1,3	1	1,1	5	1
Перитонит	–	–	2	0,6	1	1,1	3	0,6
Механическая желтуха	–	–	1	0,3	1	1,1	2	0,4
Инфаркт миокарда	–	–	1	0,3	2	2,2	3	0,6
Мерцательная аритмия	–	–	1	0,3	1	1,1	2	0,4
Панкреатит	–	–	4	1,3	1	1,1	5	1
Кровотечение из острых язв ЖКТ	–	–	4	1,3	–	–	4	0,8
ОССН	–	–	1	0,5	–	–	1	0,2
Мезентериальный тромбоз	–	–	1	0,3	–	–	1	0,2
Общее число пациентов с послеоперационными осложнениями	41	44,1	100	32,9	6	6,6	147	30
Общее число пациентов	93	100	304	100	91	100	488	100

Таблица 9. Послеоперационные осложнения у больных, перенесших повторные резекции печени

Вид осложнения	Частота осложнений	
	n	%
Желчный свищ	7	18,2
Механическая желтуха	1	2,6
Нагноение п/о раны	1	2,6
Печеночная недостаточность	1	2,6
Пневмония	3	7,8
Поддиафрагмальный абсцесс	2	5,2
Билома	2	5,2
Всего больных	15	38,5

нительное преобладание осложнений после обширных операций (47,8 против 25%).

Отдаленные результаты прослежены у 312 пациентов. Однолетняя выживаемость в данной группе больных составила  $89,9 \pm 1,8\%$ , трехлетняя –  $53,3 \pm 1,5\%$ , пятилетняя –  $35,6 \pm 4,1\%$ , десятилетняя –  $23,6 \pm 5,0\%$  и пятнадцатилетняя –  $15,7 \pm 7,2\%$ , медиана – 40 мес. При исключении из данной группы пациентов, умерших в раннем послеоперационном периоде от хирургических осложнений, пятилетняя выживаемость составила  $37,1 \pm 4,3\%$ , десятилетняя –  $24,6 \pm 5,2\%$  и пятнадцатилетняя –  $16,4 \pm 7,5\%$ , медиана – 47 мес. Данные об отдаленной выживаемости отражены в таблице 10.

Мы оценили отдаленные результаты лечения в зависимости от количества опухолевых очагов. Наилучшие результаты получены при солитарном метастатическом поражении печени. Пятилетняя выживаемость в данной группе составила  $42,9 \pm 5,1\%$ , десятилетняя –  $28,8 \pm 6,4\%$ , медиана –

**Таблица 10.** Выживаемость больных, перенесших резекции печени по поводу колоректального метастатического поражения

Характеристика больных	Число больных	Кол-во очагов в печени, %					Медиана, мес
		1 год	3 года	5 лет	10 лет	15 лет	
Все больные	321	89,9 ± 1,8	53,3 ± 1,5	35,6 ± 4,1	23,6 ± 5,0	15,7 ± 7,2	40
Без умерших в п/о периоде	312	93,8 ± 1,5	55,6 ± 3,6	37,1 ± 4,3	24,6 ± 5,2	16,4 ± 7,5	47

**Таблица 11.** Выживаемость в зависимости от количества метастатических очагов в печени

Кол-во очагов в печени	Общая выживаемость, %				Медиана, мес
	1 год	3 года	5 лет	10 лет	
Солитарные	93,9 ± 1,3	58,1 ± 4,3	42,9 ± 5,1	28,8 ± 6,4	50
Единичные	95,5 ± 1,5	57 ± 5,7	36,5 ± 8,2	25,5 ± 8,8	48
Множественные	91,8 ± 2,6	49,8 ± 7,4	18,7 ± 14,6	0	27

**Таблица 12.** Выживаемость в зависимости от объема оперативного вмешательства

Объем операции	Кол-во очагов в печени	Число больных	Общая выживаемость, %				Медиана, мес
			1 год	3 года	5 лет	10 лет	
Экономные резекции	солитарные	74	93,8 ± 3,0	56,6 ± 6,6	49,7 ± 6,9	37,3 ± 9,4	48
	единичные	26	92,0 ± 5,4	56,6 ± 10,4	36,8 ± 11,6	24,6 ± 12,7	50
	множественные	14	100	34,3 ± 16,0	0	0	30
Обширные резекции	солитарные	79	93,0 ± 3,0	65,6 ± 6,7	42,2 ± 8,0	23,9 ± 9,6	53
	единичные	41	97,4 ± 2,6	62,4 ± 10,9	46,6 ± 11,0	41,6 ± 14,0	50
	множественные	51	89,9 ± 5,5	53,1 ± 9,1	19,9 ± 15,6	0	48

на – 50 мес. При единичных метастазах (не более 3) показатели выживаемости были несколько хуже: пятилетняя выживаемость составила  $36,5 \pm 8,2\%$ , десятилетняя –  $25,5 \pm 8,8\%$ , медиана – 48 мес. Наиболее прогностически неблагоприятной оказалась группа пациентов с множественным опухолевым поражением печени. Десятилетней выживаемости у данной категории больных не получено, пятилетняя составила  $18,7 \pm 14,6\%$ , медиана – 27 мес. Полученные данные отражены в табл. 11.

При оценке результатов лечения больных с различной распространенностью опухолевого процесса в печени, в зависимости от объема оперативного лечения, мы не получили статистически достоверного различия между показателями выживаемости больных с солитарными и единичными опухолевыми очагами в печени, перенесших экономные либо обширные резекции печени. Так, пятилетняя выживаемость у пациентов, прооперированных в объеме стандартной или расширенной гемигепатэктомии при солитарном опухолевом поражении, составила  $42,2 \pm 8,0\%$ , при единичном –  $46,6 \pm 11,0\%$ , медиана выживаемости – 53 и 50 мес соответственно. После экономных резекций печени пятилет-

няя выживаемость у больных с солитарными очагами составила  $49,7 \pm 6,9\%$ , с единичными –  $36,8 \pm 11,6\%$ , медиана выживаемости – 48 и 50 мес соответственно. Наихудшие результаты получены у больных с множественным метастатическим поражением печени, перенесших экономные резекции. Пятилетней выживаемости в данной группе не получено, трехлетняя составила  $34,3 \pm 16,0\%$ , медиана – 30 мес. После расширенных операций на печени при множественных метастазах колоректального рака результаты лечения были несколько лучше. Так, пятилетняя выживаемость составила  $19,9 \pm 15,6\%$  при медиане – 48 мес. Полученные результаты выживаемости, в зависимости от объема оперативного лечения, отражены в табл. 12.

Мы дифференцировали всех 65 пациентов с множественным очаговым поражением печени из числа прослеженных в зависимости от моно- или билобарной распространенности опухолевого процесса. При оценке отдаленных результатов лечения у этих групп пациентов достоверно лучшие результаты получены у больных с билобарными метастазами ( $n = 49$ ): пятилетняя выживаемость составила  $19,6 \pm 15,5\%$  при медиане – 48 мес. При монолобарных множественных метастазах в пече-



**Таблица 13.** Выживаемость больных с опухолевым поражением I сегмента печени в зависимости от количества метастазов в печени

Кол-во очагов	Выживаемость, %				Медиана, мес.
	1 год	2 года	3 года	5 лет	
Солитарные и единичные (n = 16)	85,9 ± 9,3	45,1 ± 15,8	22,5 ± 13,8	22,5 ± 13,8	17
Множественные (n = 16)	86,1 ± 9,1	25,12 ± 15,1	12,5 ± 11,6	–	14

ни пятилетней выживаемости не получено, а трехлетняя составила  $40,7 \pm 15,6\%$ , медиана – 27 мес.

Мы также сочли уместным отдельно оценить выживаемость больных с предельно обширным опухолевым поражением печени, потребовавшим выполнения операции в объеме трисекционэктомии. После подобного вмешательства оставшаяся после резекции паренхима печени представлена 2–3 (если оставлена хвостатая доля) сегментами. Отдаленные результаты прослежены у 84 пациентов, перенесших трисекционэктомию. Однолетняя выживаемость у всех пациентов данной группы составила  $78,76 \pm 4,9\%$ , трехлетняя –  $30,9 \pm 6,6\%$ , пятилетняя –  $10,4 \pm 8\%$ , медиана – 16 мес. Скромные результаты выживаемости в данной группе объясняются, по-видимому, максимальной распространенностью опухолевого процесса, потребовавшей выполнение столь обширной резекции печени.

Из всех пациентов, перенесших резекции печени по поводу метастатического поражения печени, у 51 больного они сочетались с одномоментным удалением первичного очага. Так как в настоящее время нет общепринятой хирургической тактики лечения пациентов с синхронными метастазами колоректального рака в печени, мы сочли целесообразным оценить отдаленные результаты выживаемости у этого контингента больных. Пятилетняя выживаемость в данной группе составила  $34,4 \pm 8,0\%$  при медиане – 32 мес.

Отдаленные результаты прослежены у 32 пациентов с опухолевым поражением первого сегмента печени. Трех- и пятилетняя выживаемость у всех пациентов с колоректальными метастазами в печени с вовлечением в опухолевый процесс хвостатой доли составила  $11,7 \pm 7,7\%$ , медиана – 16 мес.

Мы оценили отдаленную выживаемость больных с колоректальным метастатическим поражением печени с вовлечением в опухолевый процесс первого сегмента печени в зависимости от количества опухолевых очагов. В группе оперированных больных с солитарными и единичными метастазами в печень трех- и пятилетняя выживаемость составила  $22,5 \pm 13,8\%$ , медиана – 17 мес. Трехлетняя выживаемость в группе

пациентов с множественными метастазами колоректального рака в печень с поражением хвостатой доли составила  $12,5 \pm 11,6\%$ . Четырех- и пятилетней выживаемости в данной группе не получено. Медиана выживаемости в данной группе составила 14 мес. Полученные результаты отражены в табл. 13.

При метастазах колоректального рака в печени повторно оперированы 39 больных, и все они были прослежены в отдаленные сроки. Отдаленные результаты повторных резекций печени идентичны таковым при первичной резекции печени – пятилетняя выживаемость составила  $34,6 \pm 11,8\%$  при медиане – 38 мес. Разумеется, что в группу больных для повторных операций вошли тщательнейшим образом отобранные пациенты, то есть те, у кого размеры опухоли и количество опухолевых узлов позволяли выполнить повторную операцию. Тем не менее полученные данные убедительно показывают, что в определенной группе больных при повторных вмешательствах можно получить вполне удовлетворительные результаты.

При обширной билобарной распространенности опухолевого процесса, не позволяющей произвести радикальную резекцию, у 20 пациентов мы выполняли гемигепатэктомию на стороне наибольшего опухолевого поражения печени, а очаги в оставшейся доле печени подвергали локальному аблативному противоопухолевому воздействию. К таким методам относятся, прежде всего, радиочастотная термоабляция или криодеструкция. Применение данных методик в сочетании с традиционным хирургическим подходом позволяло существенно увеличить радикализм оперативного вмешательства и удалить все определяемые опухолевые очаги у пациентов, ранее считавшихся неоперабельными. Пятилетняя выживаемость у данной категории больных составила  $20,8 \pm 16,2\%$  при медиане – 26 мес.

Важнейшим моментом при определении объема оперативного вмешательства при колоректальном метастатическом поражении печени является удаление всех определяемых опухолевых очагов. У ряда пациентов мы выполнили паллиативные вмешательства на печени с циторедук-

**Таблица 14.** Выживаемость больных в зависимости от вида лечения

Вид лечения	Число больных	Общая выживаемость, %				Медиана, мес
		1 год	3 года	5 лет	10 лет	
Хирургический	86	83,76 ± 4,3	35,0 ± 6,2	25,5 ± 6,1	18,6 ± 6,1	26
Комбинированный	212	98,2 ± 1,0	65,0 ± 4,3	42,6 ± 5,7	26,7 ± 7,9	54

**Таблица 15.** Выживаемость в зависимости от схемы химиотерапии

Схема химиотерапии	Число больных	Общая выживаемость, %				Медиана, мес
		1 год	3 года	5 лет	10 лет	
5FU/LV	111	97,1 ± 1,6	62,9 ± 4,9	41,1 ± 5,6	25,8 ± 7,7	49
FOLFOX	101	100	69,3 ± 9,4	–	–	Не достигнута

тивной целью, удалив наибольший опухолевый массив. У других больных нерадикальность выполненной операции была определена только при гистологическом исследовании удаленного препарата, выявившем опухолевую ткань в крае резекции печени. Отдаленные результаты в данной группе пациентов крайне неудовлетворительны: трехлетней выживаемости не получено, а двухлетняя составила  $21,1 \pm 8,6\%$ , медиана – 16 мес.

Также оставляют желать лучшего показатели выживаемости при наличии доказанных внепеченочных метастазов. Пятилетняя выживаемость в данной группе составляет  $8,6 \pm 5,1\%$  при медиане – 19 мес. Тем не менее в ряде случаев с циторедуктивной целью мы выполняем операции при подобной распространенности опухолевого процесса. Все больные с оставленными метастазами в печени либо с внепеченочными опухолевыми очагами в послеоперационном периоде нуждаются в проведении химиотерапии.

Большинство пациентов, перенесших радикальные резекции печени по поводу метастатического поражения при колоректальном раке, получали адьювантную химиотерапию по одной из принятых у нас методик. Отдаленные результаты выживаемости 212 пациентов данной группы, получивших не менее 3 курсов лекарственного лечения в послеоперационном периоде по схеме FOLFOX либо препаратами “5-Фторурацил” и “Лейковарин”, мы сопоставили с показателями выживаемости 86 пациентов со сходной распространенностью опухолевого процесса, которым проведено только хирургическое лечение. В обеих группах были исключены из анализа пациенты, перенесшие повторные операции на печени или нерадикальные резекции, а также больные с внепеченочными метастазами. При комбинированном подходе с послеоперационной химиотерапией пятилетняя выживаемость

составила  $42,6 \pm 5,7\%$ , десятилетняя –  $26,7 \pm 7,9\%$ , медиана – 53 мес. Данные показатели достоверно лучше результатов лечения больных, не получавших дополнительного лекарственного лечения, где пятилетняя выживаемость составила  $25,5 \pm 6,1\%$ , десятилетняя –  $18,6 \pm 6,1\%$  при медиане – 26 мес. Данные отражены в табл. 14.

Мы не получили достоверного различия, сопоставляя показатели выживаемости больных, получивших в послеоперационном периоде химиотерапию с включением препарата “Оксалиплатин” с результатами лечения пациентов, у которых лекарственное лечение ограничилось применением комбинации препаратов “5-Фторурацил” и “Лейковарин”. Тем не менее следует отметить, что схема FOLFOX, включающая комбинацию оксалиплатина, 5-фторурацила и лейковарина, применяется в нашем отделении менее 4 лет и мы не можем, не достигнув пятилетней выживаемости, достоверно сопоставить результаты применения обеих схем. Трехлетняя выживаемость при комбинированном подходе, включающем схему FOLFOX, составляет  $69,3 \pm 9,4\%$  и превышает таковую после лечения, ограниченного препаратами “5-Фторурацил” и “Лейковарин” ( $62,9 \pm 4,9\%$ ). Результаты отражены в табл. 15. Для более достоверного сопоставления результатов лечения мы оценили трехлетнюю безрецидивную выживаемость в группах больных, получавших адьювантную лекарственную терапию по обеим указанным схемам и сопоставили полученные данные с таковыми после только хирургического лечения. Трехлетняя безрецидивная выживаемость после применения в рамках комбинированного лечения схемы FOLFOX составила  $56,2 \pm 6,4\%$ , после адьювантной терапии, включающей препараты “5-Фторурацил” и “Лейковарин”, –  $30,6 \pm 4,5\%$ , только при хирургическом подходе –  $26,8 \pm 5,3\%$ . Полученные данные позволяют считать комбиниро-

ванный подход с включением адьювантной химиотерапии по схеме FOLFOX наиболее адекватной и предпочтительной тактикой лечения больных с колоректальным метастатическим поражением печени.

Ниже представлены результаты лечения 34 больных метастазами колоректального рака в печень, которым проведено комбинированное лечение с предоперационной химио- и биотерапией. Дооперационное лечение не сопровождалось токсичностью, которое не позволило бы выполнить резекцию печени. Полный эффект недостигнут ни у одного больного. В подгруппе, где проводилась только дооперационная регионарная химиотерапия (FOLFOX), частичный эффект достигнут у 13% больных, стабилизация – у 60,9%, прогрессирование – у 26,1%. При дооперационной многокурсовой химиотерапии с биотерапией бевацизумабом (11 больных) частичный эффект достигнут у 36,4%, стабилизация – у 54,5%, прогрессирование – у 9,1% больных. То есть контроль опухоли в последней подгруппе был выше – у 90,9 % больных. Лекарственный патоморфоз в опухоли III степени среди получавших только химиотерапию не отмечен, среди получавших химио- и биотерапию – у 73%. Средняя интраоперационная кровопотеря составила  $1427 \pm 676$  мл, что достоверно не отличается от средней кровопотери в общей популяции изучаемых больных, притом что относительное число больных, перенесших обширные резекции печени в рассматриваемой группе, было выше – 94,1%. Осложнения после операции развились у 16 (47%) пациентов, что достоверно не отличается от общей группы. Характер и частота отдельных осложнений: печеночная недостаточность – 23,5%, желчный свищ и кровотечение в области операции – по 8,8%, перитонит и сепсис – по 2,9%, нагноение операционной раны брюшной стенки – 20,5%. Без статистически достоверной разницы. От развившихся осложнений умер 1 (2,9%) больной. Причиной летального исхода явился перитонит. Прослеженность больных, перенесших резекцию печени с предоперационной противоопухолевой лекарственной терапией, осуществлена в период от 6,3 до 36 мес. Более половины пациентов в момент настоящего анализа данных живы. Медиана не достигнута. Показатели выживаемости во всей группе: однолетняя –  $96 \pm 7\%$ , двухлетняя –  $65 \pm 14\%$ , трехлетняя –  $65 \pm 14\%$ . Показатели однолетней безрецидивной выживаемости среди перенесших комбинированное лечение с предоперационной химио- и биотерапией составляют

$32 \pm 9\%$ , двухлетней –  $5 \pm 4\%$ , с предоперационной химиотерапией –  $44 \pm 11\%$ , двухлетней выживаемости нет. Различия недостоверны. Прогрессирование заболевания диагностировано у 11 (32,3%) больных. Наиболее частые проявления прогрессирования: метастазы в оставшуюся часть печени – у 54,5%, в легкие – у 54,5%, в забрюшинные лимфоузлы – у 54,5%, метастазы в кости – у 18,2% больных. Наименее благоприятной группой больных являются пациенты с прогрессированием заболевания на фоне проводимого дооперационного лечения – таких было 7 человек. Абсолютное большинство из них – пациенты с изначально множественными метастазами в печень. Показатели выживаемости среди них: однолетняя –  $83 \pm 15\%$ , двух- и трехлетняя –  $17 \pm 15\%$ .

### Обсуждение

Ежегодно в мире регистрируется более 600 тыс. новых случаев заболевания раком толстой кишки. В России показатель заболеваемости превышает 50 тыс. в год. Уровень выявления данной патологии на поздних стадиях достигает 70%, что обуславливает высокую летальность, достигающую 40% в течение первого года с момента выявления заболевания.

С учетом того что кровь от толстой кишки дренируется по системе воротной вены, печень является наиболее частым, а зачастую – единственным органом – мишенью для возможного метастазирования колоректального рака. По данным ряда авторов, частота метастатического поражения печени при локализации первичной опухоли в толстой кишке достигает 50% (Curtiss S.P. et al., 1995).

По данным зарубежной медицинской литературы, пятилетняя выживаемость у пациентов с колоректальным метастатическим поражением печени, не получавших специфического лечения, не превышает 2%, а медиана выживаемости колеблется от 6,6 до 10 мес [15].

В настоящее время смертность после резекций печени по поводу метастазов колоректального рака составляет менее 6%, а в крупных специализированных клиниках – менее 3% [8, 13, 16]. Есть публикации, в которых послеоперационная летальность не превышает 0,8% [5]. Даже при резекциях печени с удалением не менее 80% печени летальность в специализированных клиниках не превышает 5%. По данным хирургического отделения опухолей печени и поджелудочной железы ГУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН”, послеоперационная летальность во

**Таблица 16.** Послеоперационные осложнения после резекции печени

Вид осложнения	Scheele J. (1991)	Schlag P. (1994)	Doci R. (1991)	Fortner J. (1984)	Nordlinger B. (1996)
Всего пациентов	219	122	100	75	80
Кровотечения	7	–	3	1	1
Желчные свищи	8	5	4	–	–
Абсцессы	4	11	5	5	2
Печеночная недостаточность	17	–	3	3	1
Почечная недостаточность	3	–	1	–	–
Тромбоз воротной вены	–	–	–	1	–
Инфекции					
Раневая инфекция	–	7	–	1	–
Сепсис	–	3	2	–	4
Желудочно-кишечное кровотечение	–	–	–	–	1
Пневмония	0	10	22	3	–
ТЭЛА	4	–	–	1	1
Сердечно-сосудистая недостаточность	2	6	1	1	1

всей исследуемой группе больных составила 3,5%. Наиболее частая причина послеоперационной летальности – острая печеночная недостаточность.

Наиболее грозными осложнениями после резекции являются печеночная недостаточность и кровотечения. Всего послеоперационные осложнения встречаются приблизительно у 20–30% больных [6, 7, 9, 10]. В табл. 16 представлены наиболее часто встречающиеся послеоперационные осложнения по данным зарубежных авторов предшествующих десятилетий.

В нашей клинике осложнения после оперативного вмешательства на печени по поводу колоректальных метастазов выявлены у 30% больных. На 1-м месте среди осложнений – печеночная недостаточность. Во всей исследуемой группе больных печеночная недостаточность выявлена у 11,1% пациентов. Уровень данного осложнения напрямую коррелировал с объемом перенесенной резекции печени. Так, у больных с предельно обширными резекциями печени частота печеночной недостаточности в послеоперационном периоде составила 23,7%. У больных, подвергнутых операциям в объеме удаления доли печени или экономным резекциям, частота развития данного осложнения была достоверно ниже и составила 9,5 и 3,3% соответственно.

Другими наиболее грозными послеоперационными осложнениями, по нашим данным, были формирование желчных свищей и развитие послеоперационных абсцессов. Данные патологические состояния не стали причиной пос-

леоперационной летальности и развивались в 7,4 и 4,5 % случаев соответственно. Таким образом, структура и частота послеоперационных осложнений существенно не изменилась: печеночная недостаточность, наряду с абсцессами и желчными свищами, остается одним из ведущих осложнений. При этом обширные резекции печени стали абсолютно преобладать над экономными.

В случае выполнения радикальной резекции печени, по данным ряда авторов, пятилетняя выживаемость по поводу метастазов колоректального рака колеблется от 24 до 55%. Разброс в данных показателях обусловлен в значительной степени различными критериями при отборе больных для резекции печени, а также тем, что авторы пользуются различными методиками при подсчете выживаемости. Литературные данные, касающиеся выживаемости после хирургического лечения, представлены в табл. 17.

По нашим данным, пятилетняя выживаемость у всех радикально оперированных больных с колоректальным метастатическим поражением печени составила  $37,1 \pm 4,3\%$ , что превышает среднемировой показатель.

Данные показатели получены у больных, единственным проявлением заболевания у которых являлось очаговое поражение печени. При большей распространенности опухолевого процесса отдаленные результаты лечения были значительно хуже. Так, при наличии доказанных внепеченочных метастазов, пятилетняя выживаемость составила  $8,6 \pm 5,1\%$  при медиане –



**Таблица 17.** Выживаемость больных, подвергшихся хирургическому лечению по поводу метастазов колоректального рака

Автор	Число пациентов, n	Пятилетняя выживаемость, %
Scheele J. (1995)	434	33
Docì R. (1991)	100	30
Nordlinger B. (1996)	1568	28
Wanebo H. (1996)	74	24
Hardy K. (1998)	100	55
Cady B. (1998)	244	>30
Tailor M. (1997)	123	34
Bakalakos E. (1998)	301	29
Ohlsson B. (1998)	111	25
Harmon K. (1999)	110	46
Fong Y. (1999)	1001	37
Minagava M. (2000)	235	38
Iwatsuki S. (1989)	153	31

19 мес. При нерадикально выполненной операции отдаленные результаты также крайне неудовлетворительны: трехлетней выживаемости не получено, двухлетняя составила  $21,1 \pm 8,6\%$ , медиана – 16 мес.

Наилучшие результаты лечения получены нами при применении комбинированного подхода – сочетания резекции печени с адьювантной химиотерапией. Пятилетняя выживаемость пациентов, получивших в послеоперационном периоде не менее 3 курсов лекарственного лечения по схеме FOLFOX либо 5-фторурацил и лейковарин составила  $42,6 \pm 5,7\%$  при медиане – 53 мес. У больных, перенесших только оперативное лечение, пятилетняя выживаемость составила  $25,5 \pm 6,1\%$  при медиане в 26 мес. Наиболее предпочтительной схемой химиотерапии при комбинированном лечении с послеоперационной химиотерапией нам представляется комбинация препаратов “Оксалиплатин”, “5-Фторурацил” и “Лейковарин” (FOLFOX). Трехлетняя безрецидивная выживаемость после применения данной схемы составила  $56,2 \pm 6,4\%$ , что значительно превышает подобные показатели после комбинированного лечения с адьювантной терапией, включающей препараты “5-Фторурацил” и “Лейковарин”, и при только хирургическом лечении составившие  $30,6 \pm 4,5$  и  $26,8 \pm 5,3\%$  соответственно. Полученные данные подтверждает исследование, проведенное Nordlinger и соавт. (2008) и показавшее на примере 151 пациента с метастатическим колорек-

тальным раком печени, что трехлетняя безрецидивная выживаемость после применения адьювантной химиотерапии по схеме FOLFOX достоверно выше, чем в группе только хирургического лечения ( $35,4$  против  $28,1\%$ ) [12].

Дооперационная регионарная химио- и биотерапия призвана:

1) сократить объем опухолевого поражения печени;

2) вызвать девитализацию опухоли и уменьшить ее биологически наиболее агрессивный потенциал;

3) воздействовать на occultные внутри- и внепеченочные метастазы.

Труднодостижимой задачей дооперационного противоопухолевого воздействия остается перевод нерезектабельной опухоли в резектабельную. В какой мере дооперационное противоопухолевое лечение решает вышепоставленные задачи, станет ясно по мере накопления опыта неoadьювантной терапии. Следует отметить, что дооперационная химио- и биотерапия по вышепредставленной схеме не ухудшает значительно переносимость больными хирургического этапа комбинированного лечения, не приводит к увеличению интраоперационной кровопотери, не сопровождается повышением частоты геморрагических осложнений после операции. При этом эффективность лекарственной терапии и лечебный патоморфоз в опухоли являются основополагающими факторами для дальнейшего изучения возможностей комбинированного лечения таких больных с предоперационной химио- и биотерапией. Особенно актуален вопрос о целесообразности резекции печени среди больных с множественными метастазами колоректального рака в печени, у которых, несмотря на проводимую дооперационную химио- и биотерапию, отмечено прогрессирование заболевания, при этом возможность радикальной резекции сохранена.

При оценке результатов лечения больных с опухолевым поражением первого сегмента печени результаты, полученные в нашем отделении, были хуже встреченных нами в ряде зарубежных публикаций. Так, по нашим данным, пятилетняя выживаемость составила  $11,7 \pm 7,7\%$  при медиане – 16 мес. Abdalla E.K. и соавт. (2007) в своем исследовании приводят данные о 580 пациентах с колоректальным метастатическим поражением печени, подвергнутых хирургическому лечению, из которых у 40 больных было вовлечение в опухолевый процесс хвостатой доли печени. Из них у 6 больных поражение первого



сегмента носило изолированный характер, а у 36 сочеталось с вовлечением других отделов печени. Безрецидивная пятилетняя выживаемость в данной группе составила 24%, общая пятилетняя – 41% [4]. Столь ощутимая разница в показателях объясняется, по-видимому, предельно обширной распространенностью опухолевого процесса у пациентов с опухолевым поражением хвостатой доли печени, оперированных нами по поводу колоректального метастатического поражения. Так, подавляющее большинство больных данной группы (26 из 32) перенесли обширные резекции печени в сочетании с сегментэктомией I, и только у остальных 6 пациентов мы сочли возможным выполнить операцию меньшего объема.

Отдельно нами рассматривался вопрос о возможности и целесообразности выполнения симультанных операций при выявлении синхронных внутривнутрипеченочных метастазов колоректального рака. В нашем отделении выполнена 51 симультанная операция. У всех больных описываемой группы послеоперационная летальность составила 3,9%, частота развития послеоперационных осложнений не превышала 35,3%. Пятилетняя выживаемость в данной группе составила  $34,4 \pm 8,0\%$  при медиане – 32 мес. Данные результаты сопоставимы с результатами лечения всей группы пациентов с колоректальным метастатическим поражением печени, что позволяет считать выполнение симультанных операций допустимым и оправданным. Данное утверждение отображают результаты исследования Weber J. и соавт. (2003), не выявившие различий между показателями пятилетней выживаемости у пациентов, перенесших симультанные и последовательные операции, составившие 21 и 22% соответственно [17].

У 39 пациентов с колоректальными внутривнутрипеченочными метастазами мы выполнили повторные резекции после возникновения рецидивов в ранее оперированной печени. Полученные результаты пятилетней выживаемости ( $34,6 \pm 11,8\%$  при медиане – 38 мес) сопоставимы с данными зарубежной медицинской литературы. Наибольшее количество наблюдений выполнили Sugarbaker P.H. и соавт. (1999), приводящие данные о пятилетней выживаемости в 32% на примере 170 пациентов, перенесших повторные резекции печени [14]. Полученные результаты позволяют считать онкологически оправданным выполнение операций при возникновении рецидивов в печени в случае технически полностью удалимой опухоли, хорошего функционального

состояния печени и отсутствия внепеченочных метастазов.

Отдельной темой нашего исследования явилось изучение возможности выполнения предельно обширных резекций печени. К таким операциям, прежде всего, относятся расширенные правосторонняя и левосторонняя гемигепатэктомия (трисегментэктомия, трисекторэктомия, трисекционэктомия). После хирургического вмешательства подобного объема, если операция сочетается с сегментэктомией I, то оставшаяся после резекции часть печени представлена только 2 сегментами. Наше отделение обладает опытом 84 резекций печени подобного объема по поводу колоректальных метастазов. Послеоперационная летальность у пациентов, перенесших трисекционэктомию, составила 5,95% ( $n = 5$ ) и была вызвана острой печеночной недостаточностью. Послеоперационные осложнения возникли у 44,1% больных. Пятилетняя выживаемость составила  $10,4 \pm 8\%$  при медиане – 16 мес. Целесообразность подобных агрессивных оперативных вмешательств при колоректальном метастатическом раке печени подтверждает ряд немногочисленных зарубежных публикаций. Так, T.A. Nims (1983), приводя в своем исследовании данные о 6 пациентах с распространенным колоректальным метастатическим поражением печени, перенесших трисекционэктомию, сообщает о медиане выживаемости в данной группе – 20 мес при максимальной прослеженности – 41 мес [11].

Отдельного внимания заслуживают комбинированные вмешательства при колоректальном очаговом поражении печени, включающие в себя оперативное удаление наибольшего опухолевого массива в сочетании с локальными аблативными методами, такими, как крио- или термодеструкция. Подобным вмешательствам в нашем отделении было подвергнуто 20 пациентов с обширной билобарной распространенностью опухолевого процесса. Пятилетняя выживаемость у данной категории больных составила  $20,8 \pm 16,2\%$  при медиане – 26 мес, что позволяет считать данный подход целесообразным. Применение подобных методик способствует выполнению радикальных вмешательств пациентам с обширным метастатическим поражением печени.

### Заключение

Приведенные выше данные, в частности невысокий уровень летальности и допустимый уровень послеоперационных осложнений у опе-

рированных пациентов с колоректальным метастатическим поражением печени, а также приемлемые показатели отдаленной выживаемости находят подтверждение в необходимости применения комбинированного подхода при лечении этого контингента больных. При этом эффективность отдельных схем комбинированного лечения, особенно с предоперационной химио- и биотерапией у пациентов с разным набором прогностически значимых факторов, еще предстоит выяснить.

### Список литературы

1. Патютко Ю.И., Сагайдак И.В., Котельников А.Г. и др. Хирургическое и комбинированное лечение метастазов колоректального рака в печень // Вест. Моск. онкол. общества. 2004. № 2 (505). С. 4–5.
2. Патютко Ю.И., Сагайдак И.В., Котельников А.Г. Стратегия лечения метастазов колоректального рака в печень: Тезисы II съезда онкологов стран СНГ. Киев, 2000, 683 с.
3. Патютко Ю.И. Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени. М., 2005.
4. Abdalla E.K., Ribero D., Pawlik T.M. et al. Resection of hepatic colorectal metastases involving the caudate lobe: perioperative outcome and survival // J. Gastrointest. Surg. 2007. V. 11(1). P. 66–72.
5. Adam R., Bismuth H., Castaing D. et al. Repeat hepatectomy for colorectal cancer liver metastases // Ann. Surg. 1997. V. 225. P. 51–62.
6. Cole D., Ferguson C.M. Complication of hepatic resection for colorectal carcinoma metastasis // Am. Surg. 1992. V. 58. P. 88–91.
7. Hubert C., Gigot J.F. Surgical management of colorectal liver metastases // Bull. Cancer. 2008. V. 1. N 95(3). P. 365–368.
8. Hughes K.S., Simon R., Songhorabodi S. et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence // Surg. 1986. V. 100. P. 278–284.
9. Leong S., Coffey J.C., Hill A.D. Hepatic resection for colorectal metastases. Value for risk scoring systems // Ann. Surg. 2007. V. 246(2). P. 183–191.
10. Minagawa M., Makuuchi M., Torzilli G. et al. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer // Ann. Surg. 2000. V. 231(4). P. 487–499.
11. Nims T.A. Hepatic trisegmentectomy for metastatic colorectal cancer // J. Surg. Oncol. 1983. V. 24(2). P. 154–156.
12. Nordlinger B. et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer: a randomized controlled trial // Lancet. 2008. V. 22. N 371(9617). P. 1007–1016.
13. Schlag P., Hohenberger P., Herfath C. Resection of liver metastases in colorectal cancer-competitive analysis of treatment results in synchronous versus metachronous metastases // Eur. J. Surg. Oncol. 1990. V. 16. P. 360–365.
14. Sugarbaker P.H. Repeat hepatectomy for colorectal metastases // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. 1999. V. 6(1). P. 30–38.
15. Vigan L., Ferrero A., Lo Tesoriere R., Capussotti L. Liver surgery for colorectal metastases: results after 10 years of follow-up. Long-term survivors, late recurrences, and prognostic role of morbidity // Ann. Surg. Oncol. 2008. V. 15(9). P. 2458–2464.
16. Wang X., Hershman D.L., Abrams J.A. et al. Predictors of survival after hepatic resection among patients with colorectal liver metastasis // Br. J. Cancer. 2007. V. 17. N 97(12). 1606–1612.
17. Weber J., Bachellier P., Oussoultzoglou E. Simultaneous resection of colorectal primary tumor and synchronous liver metastases // Br. J. Surg. 2003. V. 90(8). P. 596–662.

## Modern Strategy of Treatment for Colorectal Liver Metastases

*Yu.I. Patiutko, A.L. Pylev, I.V. Sagaydak, A.G. Kotel'nikov, D.V. Podluzhny, A.N. Polyakov, A.A. Ivanov, E.S. Chuchuev, K.G. Mamontov, A.A. Ponomarenko*