

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР КОЛОПРОКТОЛОГИИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

ЛАВРИНЕНКО АНДРЕЙ ВИКТОРОВИЧ

**РАДИОЧАСТОТНО-АССИСТИРУЕМЫЕ АТИПИЧНЫЕ РЕЗЕК-
ЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ МЕТАСТАЗАХ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА**

(14.01.17 Хирургия)

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
Е.Г. Рыбаков**

Москва 2014

О Г Л А В Л Е Н И Е

Список использованных сокращений.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1 МЕТАСТАЗЫ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНЬ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ.....	11
Глава 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	24
2.1 Клиническая характеристика больных.....	24
2.2 Характеристика первичной опухоли.....	27
2.3 Характеристика метастазов колоректального рака в печени.....	30
2.4 Методы дооперационного обследования.....	33
2.5 Оценка эффективности метода.....	39
2.6 Адьювантная химиотерапия.....	40
2.7 Методы статистического анализа.....	41
Глава 3 ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ ВЫПОЛНЕНИЯ АТИПИЧНОЙ РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ.	42
3.1 Принцип метода радиочастотно-ассистируемой ати- пичной резекции печени.....	42
3.2 Оборудование используемое для выполнения радио- частотно-ассистируемой атипичной резекции печени...	43
3.3 Подготовка пациентов к хирургическому вмеша- тельству.....	44
3.4 Методика хирургического вмешательства.....	45

Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ АТИПИЧНЫЕ РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ ПО ПОВОДУ МЕТАСТАЗОВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА.....	57
4.1 Сравнительная оценка непосредственных результатов.	57
4.2 Характеристика послеоперационных осложнений.....	64
4.3 Адьювантная химиотерапия.....	71
4.4 Сравнительная оценка отдаленных результатов.....	71
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	76
ВЫВОДЫ	85
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	87
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	88

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

КРР	колоректальный рак
СКТ	спиральная компьютерная томография
МРТ	магнитно-резонансная томография
ПЭТ	позитронно-эмиссионная томография
УЗИ	ультразвуковое исследование
БПЭ	брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки
БАР	брюшно-анальная резекция прямой кишки
НПР	низкая передняя резекция прямой кишки
ЛГКЭ	левосторонняя гемиколэктомия
ПГКЭ	правосторонняя гемиколэктомия
РЭА	раково-эмбриональный антиген
Mts	метастаз

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак – одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний в развитых странах. В общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в России занимает третье место и находится на 2 - м месте в структуре смертности в онкологии [16].

Среди больных, заболевших колоректальным раком синхронные метастазы в печени имеются у 20-50% и у 40-50% возникают после проведенного лечения [6,67,89]. Продолжительность жизни больных колоректальным раком с множественными метастазами в печень при применении наилучшей поддерживающей терапии не превышает одного года, а при проведении схем химиотерапии на основе противоопухолевых, таргетных препаратов достигает 24 месяцев [7,12,36,71]. Резекция печени - единственный в настоящее время метод, позволяющий достичь у 27-40% пациентов 5-летней выживаемости, а при комбинированном воздействии даже более чем у 50% [19, 39, 45, 91,105,117].

В 2002г. Nabib N.A. [122] была предложена методика выполнения атипичных резекций печени с использованием радиочастотной аппаратуры. Данный метод основан на свойстве радиочастотной волны вызывать нагревание при прохождении через биологические ткани. Применяемый электрод Nabib 4x позволяет нагревать ткань до 100°С в радиусе 1,0 см, что вызывает необратимые изменения в клеточных структурах, приводящие к гибели самой клетки. При этом желчные и кровеносные сосуды до 0,3 см в диаметре тромбируются, что позволяет произвести рассечение тканей печени с помощью скальпеля, вдоль сформированной линии коагуляции, без потери крови или желчеистечения.

Однако, метод резекции печени по поводу метастазов колоректального рака с использованием радиочастотной аппаратуры недостаточно разработан, не выработаны показания и противопоказания. Нет единого подхода в определении технических и тактических аспектов

выполнения такого рода операций с использованием радиочастотной аппаратуры.

Недостаточное количество исследований побудило нас к проведению собственного исследования, направленного на изучение эффективности радиочастотно-ассистируемых резекций печени.

Цель исследования: улучшение результатов лечения больных колоректальным раком с метастазами в печень.

Для достижения поставленной цели, нами сформулированы следующие **задачи:**

1. Определить показания и противопоказания к выполнению атипичных резекций печени с использованием радиочастотной аппаратуры по поводу метастазов колоректального рака.

2. Провести сравнительную оценку объема кровопотери в группе больных перенесших радиочастотно-ассистируемые резекции печени.

3. Изучить особенности течения послеоперационного периода, определить характер и тяжесть возможных осложнений, разработать лечебную тактику ведения больных после выполнения радиочастотно-ассистируемых резекций печени по поводу метастазов колоректального рака.

4. Провести анализ отдаленных результатов радиочастотно-ассистируемых резекций печени в сравнении с другими методами резекции.

Научная новизна исследования

Предлагаемая методика атипичных радиочастотно-ассистируемых резекций позволяет произвести удаление метастазов колоректального

рака в печени с минимальным объемом кровопотери при резекции одного, двух сегментов.

Использование радиочастотной аппаратуры позволяет увеличить в 1,7 раза объем атипичной резекции печени без существенного увеличения продолжительности этого этапа вмешательства.

Применение радиочастотной аппаратуры приводит к сокращению продолжительности бисегментарных резекций печени более чем в 1,5 раза.

Использование данной методики приводит к образованию коагуляционного некроза в зоне воздействия и не приводит к возврату заболевания в области резекции, при отступе от края метастатического очага менее 1,0 см.

Практическая значимость результатов работы

Снижение объема кровопотери, уменьшает травматичность вмешательства на печени и позволяет синхронно, наряду с первичной опухолью удалить метастатические очаги в печени, что исключает необходимость проведения двухэтапного хирургического лечения и снижает экономические затраты. Методика не требует длительного периода обучения и может быть внедрена в широкую клиническую практику.

Положения диссертации, выносимые на защиту

1. Выполнение радиочастотно-ассистируемых резекции печени позволяет сократить объем кровопотери при резекции печени.
2. Использование радиочастотной аппаратуры позволяет увеличить в 2 раза объем атипичной резекции печени без увеличения объема кровопотери.

3. Выполнение радиочастотно-ассистируемых резекций сопровождается тенденцией к увеличению общей 3- и 5-летней выживаемости.

4. Применение радиочастотной аппаратуры для резекции печени позволяет исключить необходимость использования Pringle маневра.

Апробация работы

Апробация диссертации состоялась на совместной конференции онкологического отдела хирургии ободочной кишки и отдела онкопроктологии ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии» Министерства Здравоохранения РФ 19 декабря 2013 г.

Основные положения диссертации доложены:

- на IV конгрессе Европейского колопроктологического общества (ESCP), Прага (Чехия), 23-26 сентября 2009 г.
- на I съезде колопроктологов СНГ, Ташкент (Узбекистан), 22-23 октября 2009 г.
- на VII съезде онкологов России, Москва, 29-30 октября 2009г.
- на онкологическом форуме «Онкохирургия-2010», Москва, 31 мая – 2 июня 2010г.
- на XII международном конгрессе по гастроинтестинальному раку Европейского Общества медицинских онкологов (ESMO GI), Барселона (Испания), 30 июня-3 июля, 2010 г.
- на VI конгрессе Европейского колопроктологического общества (ESCP), Копенгаген (Дания), 21-24 сентября 2011г.
- на научно-практических конференциях Государственного научного центра колопроктологии, Москва, 2010, 2011гг.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения диссертации используются в практической деятельности ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии» Минздрава России. Результаты исследования используются в учебном процессе кафедры колопроктологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на русском языке, на 100 страницах машинописного текста Times New Roman № 14 (Microsoft Word), состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 21 таблицей, 22 рисунками. Указатель литературы содержит ссылки на 127 источников, из которых 17 – отечественные публикации и 110 – зарубежные.

Публикации

По теме диссертации опубликовано три печатные работы в рецензируемых отечественных периодических изданиях, рекомендуемых для публикации Высшей аттестационной комиссией: «Вестник хирургии им. И.И. Грекова», «Колопроктология», «Российский онкологический журнал», а так же в международных журналах «Colorectal Disease» и «Annals of oncology».

Выражаю искреннюю благодарность и признательность, директору Государственного научного центра колопроктологии, заведующему кафедрой колопроктологии РМАПО, профессору, доктору медицинских наук Юрию Анатольевичу Шелыгину за оказанное доверие и предоставленную возможность выполнить настоящее исследование по актуальной и интересной теме. Выражаю глубокую признательность моему научному руководителю, доктору медицинских наук Евгению Геннадиевичу Рыбакову за поддержку и неоценимую помощь в написании данной работы. Большую благодарность выражаю всему коллективу ГНЦ колопроктологии, в том числе сотрудникам отдела онкопроктологии, за оказанную помощь в проведении настоящего исследования.

ГЛАВА 1.
МЕТАСТАЗЫ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ.
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ
(обзор литературы)

Колоректальный рак, в настоящее время, представляет собой актуальную проблему для здравоохранения. По данным международного агентства по изучению рака (IARC) совместно с ВОЗ в 2012 г. было выявлено 1,36 млн. новых случаев колоректального рака. В структуре онкологической заболеваемости КРР в 2012 г. находился на 3-м месте среди мужчин (10,0%) и на 2-м среди женщин (9,2%). В структуре смертности от онкологических заболеваний колоректальный рак, так же занимает 3-е место, в мире от данного заболевания, погибло 693 тыс. человек.

Не менее актуальна эта проблема и для России, где в 2011 году количество выявленных новых случаев больных колоректальным раком составило 59,5 тысяч [16]. В общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями колоректальный рак составляет 11,4% и занимает 3-место. В структуре смертности от злокачественных новообразований составляет 13,1% и занимает второе место [16].

Среди больных, с впервые в жизни диагностированным колоректальным раком, у 20-30% имеются синхронные метастазы в печени. Ещё у 20-50% больных метастазы в печени возникают в ближайшие годы после проведенного лечения [6, 18, 67, 89].

Средняя продолжительность жизни больных КРР с множественными метастазами в печень без специфического лечения не превышает одного года [2, 7, 12, 96].

При проведении схем химиотерапии с применением противоопухолевых, таргетных препаратов медиана продолжительности жизни превышает 20 мес. [12, 36, 49, 71, 95].

Хирургическое лечение метастазов колоректального рака в печени на сегодняшний день является единственным методом позволяющим

достичь 5-летней выживаемости у 27-40% пациентов [19, 39, 45, 76, 91, 104, 117].

Таким образом, резекция печени единственный в настоящее время метод лечения метастазов колоректального рака. Особенности строения печени (плохая сократительная способность паренхимы) и особенности сосудистой анатомии (развитый скелет из крупных сосудов, отсутствие клапанов в венах, зияние просвета сосудов при их пересечении) существенно ограничивает возможности хирурга [3].

Обширные резекции печени, несмотря на развитие хирургической техники в последние годы, продолжают сопровождаться высокой частотой осложнений. Помимо интра - и послеоперационных кровотечений, желчеистечений и желчных свищей, формирования абсцессов, обширные резекции имеют высокий риск развития такого грозного осложнения как послеоперационная печеночная недостаточность [5, 15, 97]. В связи с этим, в настоящее время активно обсуждается вопрос о возможности выполнения сегментарных резекций печени при очаговых образованиях в печени. Выполнение сегментарных резекций сопровождается меньшей травматичностью при сравнении с обширными резекциями печени, а так же большей радикальностью при сравнении с различными методами локальной деструкции. В последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты выполнения сегментарных резекций. Развитие современной гепатологии направлено на уменьшение объема резецируемой паренхимы, при соблюдении негативного края резекции [5, 26].

Объем оперативного вмешательства на печени, экономный или обширный, по данным многих авторов не влияет на отдаленную выживаемость [20, 48, 69, 97].

Это подтверждает Helling T.S., в своих исследованиях он не выявил различий в отдаленных результатах между обширными резекциями

и анатомическими сегментарными резекциями и рекомендует выполнять последние, несмотря на большую техническую сложность [55].

Аналогичные результаты привел Redaelli CA [97]. В своих исследованиях, он не выявил различий в выживаемости после сегменториентированных и обширных резекций у больных метастазами колоректального рака в печень, которая приближалась к 50% к 3-м годам. Пятилетняя выживаемость отсутствовала в обеих группах

При краевом расположении очаговых образований в большинстве случаев выполняют атипичные сегментарные резекции, когда выполняется удаление участка печени без предварительной подготовки сосудисто-секреторного русла, предварительно оценив ориентировочные анатомические границы с помощью интраоперационного УЗИ [5, 104].

При выполнении анатомических сегментарных резекций печени удаляются автономные по сосудисто-секреторному снабжению области печени [1].

В пользу анатомических сегментарных резекций при, сравнении с атипичными краевыми резекциями указывает DeMatteo R. P. et al, который на основании изучения 267 резекций печени выявил лучшую выживаемость относительно экономных неанатомических операций на печени (медиана 53 и 38 месяцев соответственно), объясняя это тем, что анатомические операции обеспечивают большее расстояние от края резекции до края опухоли и тем самым позволяют добиться большей чистоты края. Положительный край резекции при анатомических резекциях составил 2%, в то время как в группе с неанатомическими резекциями - 16% [37].

Однако, большинство авторов в своих работах не выявили различий в исходах анатомических и неанатомических резекций печени [9, 44, 57, 65, 70, 103]. Так, Kokudo N. в своих исследованиях не выявил различий в выживаемости между пациентами, перенесшими анатомические и неанатомические резекции печени по поводу метастазов колорек-

тального рака [69]. Fong Y. на основании анализа 1001 случая колоректальных метастазов в печень, установил, что 5-летняя выживаемость составила 39% в группе больных, подвергшихся неанатомическим резекциям, против 33% в группе больных, перенесших анатомические резекции [45].

К аналогичному выводу, что тип резекции — анатомический или неанатомический, достоверно не влияет на выживаемость пришел Velli G. анализируя опыт резекций печени у 181 пациента с колоректальными метастазами [25].

Yamamoto J. на основании собственного исследования, а также анализа литературы показал, что при резекции печени по поводу метастазов колоректального рака отсутствует необходимость в строгом учете анатомии портальных структур, поскольку источником поражения колоректальными метастазами печени является внепеченочный очаг опухоли [124].

Таким образом, сегментарные резекции печени по поводу метастазов колоректального рака приобретают все большую популярность, учитывая их органосохраняющий характер, при сопоставимых отдаленных результатах по сравнению с обширными резекциями. В свою очередь, по мнению многих исследователей, выполнение атипичных сегментарных резекций приводит к аналогичным результатам при сравнении с анатомическими резекциями.

В настоящее время нет четко определенной тактики лечения больных с синхронными метастазами в печени. Многие авторы с целью уменьшения операционного риска рекомендуют разделять хирургическое лечение колоректального рака с синхронными метастазами в печени на 2 этапа, и проводить резекцию печени в отсроченном периоде после удаления первичной опухоли [27, 62, 75].

В свою очередь появились работы, в которых показано, что выполнение симультанных операций не приводит к ухудшению непосредственных результатов [34, 51, 77, 121].

По данным Martin R.S. оценившего непосредственные результаты лечения 230 больных с синхронными метастазами КРР в печени, в группе симультанно прооперированных больных осложнения возникли у 56%, против 55% у больных при выполнении двухэтапных операций [77].

В своем исследовании Патютко Ю.И. так же не выявил различий в частоте послеоперационных осложнений и летальности при выполнении симультанных операций в сравнении с последовательными [12].

Так же, в настоящее время, нет четкого определения о допустимом объеме хирургического вмешательства на печени при симультанных операциях. По мнению многих исследователей [27, 47, 54, 61, 62, 85, 98, 113, 115], возможно выполнение симультанной операции при экономной резекции печени в объеме сегментэктомии или бисегментэктомии, а если необходима обширная резекция печени, то операцию следует разделить на 2 этапа. Reddy S.K. выявил 1,4 % послеоперационную летальность при симультанных операциях на первичной опухоли и печени, в группе при одномоментной обширной резекции печени летальность составила 8,3% [98]. Tanaka K. на основании своих исследований рекомендует одномоментную резекцию печени только в пределах одной доли [113].

Однако, в большинстве исследований не выявлено достоверных различий при сравнении отдаленных результатов после симультанных и последовательных операций у больных с синхронными метастазами КРР в печени [31, 60, 73, 74, 78, 110, 113, 119, 121].

Так, по данным Weber J.C. et al. 5-летняя выживаемость после симультанных и последовательных операций составила 21% и 22 %, соответственно [121]. Эти данные так же подтверждают и результаты, полу-

ченые Turrini O.: 3-летняя после симультанных и последовательных операций составила – 57% и 59% , 5-летняя — 25% и 32%, соответственно [119].

В исследовании Патютко Ю.И так же не выявлено существенных различий в выживаемости пациентов в зависимости от характера операции. Так, 3-летняя выживаемость после симультанных и последовательных операций составила 48% и 55%, 5-летняя 35% и 38%, соответственно [11].

Таким образом, выполнение как симультанных, так и отсроченных операций на печени при синхронных метастазах не влияет на частоту послеоперационных осложнений и общую выживаемость, единственным фактором увеличивающим частоту послеоперационных осложнений является объем резецированной печени.

Так же, в настоящее время широко обсуждаемым вопросом, является отбор больных для выполнения резекции печени по поводу метастазов колоректального рака. В связи с этим, остаются актуальными исследования, направленные на выявление критериев отбора пациентов и факторов риска повторного поражения печени.

Долгое время общепринятыми критериями резектабельности метастазов в печени считались [3, 22, 40]:

- наличие 4-х или более метастазов
- наличие внепеченочного распространения
- размер метастазов более 5 см
- невозможность достигнуть негативного края резекции менее 1 см

Учитывая данные критерии, лишь небольшому числу пациентов 10-12%, возможно выполнить резекцию метастазов. Развитие системной химиотерапии и внедрение в практику современных методов лечения, таких как радиочастотная абляция и эмболизация воротной вены, существенно изменили подходы к лечению этих пациентов [3].

В последние годы общепринятые критерии резектабельности были подвергнуты критике с клинических и методологических позиций.

Исследования, проведенные ранее, выявляли связь между количеством метастазов колоректального рака и выживаемостью. В своих работах Ekberg H. сообщил об отсутствии безрецидивной выживаемости у пациентов с 4 и более метастазами в течение 48 месяцев [40]. Hughes K.S. указывает, что 5-летняя выживаемость составляет лишь 18% [63].

По данным ряда авторов [8, 59, 82], количество метастазов (3 и более) является фактором риска, существенно ухудшающими показатели выживаемости пациентов. Так, 3-х летняя выживаемость с тремя и более метастазами в печени составила лишь 8-31%, в то время, как при меньшем их числе уже 34,0-56,0%. По данным Вишневого В.А. продолжительность жизни после операций по поводу солитарных и множественных метастазов достоверно не отличалась, однако при количестве метастазов 4 и более, была достоверно ниже [2].

Однако, по мнению большинства авторов наличие четырех и более метастатических очагов не является причиной отказа от оперативного лечения.

Altendorf-Hofmann A. и Scheele J. в своем исследовании не выявили различий в выживаемости между пациентами имевшим 1–3 метастаза с пациентами, которые имели 4 или более метастазов, после удаления метастазов с отрицательным микроскопическим краем резекции (R0) [21].

Weber S.M. et al., показал общую 5-летнюю выживаемость пациентов в зависимости от количества очагов: 4-33%, 5-22%, 6-8-19%, 9-20 очагов-14% с медианой общей выживаемости от 37 до 28 месяцев [120].

Данные представленные Pawlik T.M. свидетельствуют о 22% 5-летней безрецидивной и 51%общей 5-летней выживаемости, на основании исследования 159 пациентов с 4 и более метастазами [90, 91].

Результаты Pawlik Т.М. и Altendorf-Hofmann А. так же подтверждают и другие ученые на основании своих исследований [14, 21, 43, 64, 80, 81, 92]. Это позволяет сделать заключение о том, что множественные метастазы не имеют значительного прогностического значения при достижении адекватных границ резекции. Однако наличие множественных метастазов может существенно затруднить выполнение R0 резекции всех очагов.

Данные, представленные Fong Y. и Nordlinger В. [45, 84] свидетельствуют, что крупные метастазы (размером более 5 см) ухудшают прогноз заболевания. Аналогичные данные привел в своих исследованиях Pawlik Т.М., возврат заболевания наблюдался в оставшейся печени в 55% случаев, если размер очага в печени превышал 5 см и 39,1% если очаг был менее 5 см. Медиана общей выживаемости составила 54,9 месяца, если очаг имел размер более 5 см и медиана не была достигнута, если очаг был менее 5 см [91]. В тоже время Scheele J. и Choti М.А. [32, 105] в своих исследованиях не смогли выявить эту взаимосвязь. В связи с этим, можно сделать вывод, что размер метастаза может отрицательно повлиять на чистоту края резекции или на остающийся объем печени. Так же размер метастаза может быть показателем более длительного течения заболевания, а не критерием агрессивности опухоли.

Одним из наиболее важных факторов прогноза является полное удаление всего макроскопически определяемого очага с негативным микроскопическим краем резекции или так называемая R0 - резекция [21, 51, 52, 72].

При микроскопически позитивном крае резекции R1- резекции выживаемость была сопоставима с выживаемостью пациентов с наилучшей поддерживающей терапией без хирургического лечения [24, 106].

В исследовании Altendorf-Hofmann А. и Scheele J., медиана выживаемости больных, перенесших R1 или R2 резекции, составила 14 меся-

цев, по сравнению с 44 месяцами у тех пациентов, которым выполнена R0 резекция [105]. В другом исследовании Choti M.A. установил, что у больных, которые имели положительный микроскопический край резекции (R1), медиана выживаемости составила 24 месяца, в то время как у пациентов после R0 - резекции - 46 месяцев [32].

Эти данные так же подтверждают и другие исследователи [56, 66, 100, 105], в работах которых длительная выживаемость имела только в группе с R0 резекцией даже с минимальным отступом, по сравнению с гистологически нерадикальными операциями - R1 резекция и операциями в которых признаки опухоли определялись макроскопически - резекция R2 [24, 105].

Довольно длительный период времени общепринятой оптимальной границей резекции считалось расстояние не менее чем 1 см от края опухолевого очага до края резекции [1, 8, 30]. Однако, в настоящее время, решающим является наличие микроскопически негативного края резекции.

Результаты работ Choti M.A., Fong Y. и других исследователей показали, что выполнение R0 резекции существенно снижает вероятность развития местных рецидивов и улучшают выживаемость. Полное удаление всех макроскопических метастазов с отрицательным микроскопическим краем резекции является залогом длительной выживаемости [21, 32, 45, 46, 104].

В работе Pawlik T.M. [91], где производилась оценка влияния хирургического края резекции на выживаемость и вероятность рецидива, обобщены результаты лечения 557 больных. Исследование показало, что у пациентов с позитивным краем резекции, частота рецидива была более высокой (51%) по сравнению с больными с негативным краем резекции (40%). Общая 5-летняя выживаемость составила 17% для пациентов с положительным краем по сравнению с 64% для пациентов с отрицательным краем резекции.

Kokudo N. и соавт, на основании иммуногистохимической окраски препаратов на белки K-ras и p52 обнаружили микрометастазы колоректального рака в печеночной паренхиме у 2% больных, в пределах <5 мм от макроскопически определяемых метастатических узлов. Таким образом, необходимость широкого отступа от края опухоли пересмотрена [68].

В настоящее время выделяют 4 основных критерия резектабельности:

- Возможность полного удаления опухоли, R0 резекция как внутри-, так и внепеченочных метастазов.
- Сохранение не менее двух смежных сегментов печени.
- Сохранение основных сосудов питающих оставшиеся сегменты, а также оттока желчи от них.
- Объем печени, оставшейся после резекции, должен быть не менее 20% от общего объема нормальной паренхимы печени [2, 42, 99].

Радиочастотно-ассистируемые резекции печени

В настоящее время, наряду с традиционными резекциями печени в литературе описаны различные методы локального воздействия на опухолевый очаг, такие как радиочастотная термоабляция, криодеструкция, разрушение опухолевых узлов этанолом, микроволновая деструкция, лазерная деструкция, электрохимический лизис [7, 8].

В последние годы рядом зарубежных авторов приводятся сведения о хороших результатах радиочастотно-ассистируемых резекций печени при метастазах колоректального рака [10, 23, 28, 86, 87, 88, 93].

Методика выполнения радиочастотно-ассистируемых резекций основана на термическом воздействии на ткани радиочастотных волн.

При термическом воздействии на биологические ткани разрушение клеток возникает уже при температуре 42°C. Однако при такой тем-

пературе клетку необходимо подвергать термическому воздействию в зависимости от типа ткани от 3 до 50 часов до момента гибели. При повышении температуры до 60°C, внутриклеточные белки денатурируют, гликоген преобразуется в глюкозу, нарушается ориентация фосфолипидов клеточной мембраны, что приводит к почти мгновенной гибели клетки [38].

Свойство радиочастотной волны вызывать нагревание при прохождении через биологические ткани, открыто в 1891г. французским физиком D'Arsonval A. [122]. В своих исследованиях он выявил, что под воздействием переменного тока возрастает частота колебания ионов, что приводит к нагреванию биологической ткани и формированию зоны коагуляционного некроза.

Изучение воздействия радиочастотной волны началось еще в 70-е годы. С 80-х годов, метод применяется в кардиологии у пациентов с нарушением сердечного ритма [58]. В 1990 году двумя независимыми группами исследователей под руководством McGahan J.P. и Rossi S. были опубликованы результаты использования радиочастотной абляции для лечения злокачественных опухолей печени в эксперименте на свиньях [79,102]. Через несколько лет McGahan J.P. (1992г.), Rossi S. (1995г.), Buscarini I. (1995г.) опубликовали первые статьи о применении радиочастотной абляции при опухолевом поражении печени у человека [29, 79, 102]. В последующее десятилетие методика получила широкое распространение [101].

В 2002г. Nabib N.A. была предложена методика выполнения атипичных резекций печени с использованием радиочастотной аппаратуры [122]. У 79-летней пациентки, была произведена правосторонняя гемигепатэктомия, по поводу единичного метастаза колоректального рака в правой доле печени. При помощи одиночного охлаждаемого электрода для радиочастотной абляции, путем его последовательного погружения в паренхиму печени, сформировали зону коагуляции. Рассечение ткани

вдоль сформированной плоскости коагуляции, произведено острым путем, без дополнительного лигирования или клипирования сосудов. Кровопотеря при этом составила лишь 30 мл.

В 2003-2004 годах несколько европейских и американских клиник опубликовали свои первые опыты резекций печени, в том числе и лапароскопических, с использованием радиочастотной аппаратуры. Кровопотеря колебалась от 46 до 165 мл, осложнений при этом не наблюдалось [35, 109, 112, 115, 126, 127].

По данным литературы выполнение радиочастотно-ассистируемых резекций печени сопровождается минимальной потерей крови, без применения Pringle's маневра. Подтверждением минимальных объемов кровопотери, является тот факт, что переливание препаратов крови потребовалось лишь в менее 5% случаев, что существенно ниже, чем при применении других методов резекции печени [83, 122, 127].

В экспериментах на животных Haghghi K.S. с соавт. показали, что при одинаковых объемах резекции печени средняя кровопотеря, при гемостазе с помощью радиочастотного воздействия составила 43,2 мл и была в пять раз меньше, чем при дигитоклазии (221,8 мл) [53].

Так же следует отметить, что наряду с минимальной кровопотерей при радиочастотно-ассистируемой резекции печени, важным аспектом является возможность обеспечить адекватные границы резекции при опухолевом поражении. Weber J.C. в своей работе отметил, что ни у одного из 15 больных не было выявлено локальных рецидивов в области радиочастотного воздействия, в сроки наблюдения от 2 до 20 месяцев [122].

В своих работах, включающих иммуногистохимическое исследование среза печени Торр S.A. установил, что радиочастотное воздействие при разделении паренхимы обеспечивает зону девитализации клеток шириной до 2 см [118]. Это позволяет пренебречь принципом ми-

нимального края резекции 1 см и выполнять резекцию непосредственно по краю опухоли.

Аналогичные результаты привел в своем исследовании Ganapadha S. Он так же показал, что при помощи радиочастотного воздействия для обработки поверхности разделения паренхимы, удастся выполнить резекцию с минимальным, менее чем на 1 см, отступом от края опухоли [50].

Таким образом, опубликованные результаты исследований зарубежных авторов позволяют оценить радиочастотно-ассистируемую резекцию, как эффективный метод резекции печени при метастазах колоректального рака. По данным большинства авторов, радиочастотно-ассистируемая резекция обладает оптимальным соотношением между радикальностью и минимальной травматичностью вмешательства на печени.

Однако, в настоящее время нет точного определения области применения данной методики для выполнения резекций печени, а так же ее влияния на объем интраоперационной кровопотери, частоту осложнений и онкологическую эффективность.

Успешное применение радиочастотной аппаратуры для выполнения резекции печени, а так же недостаточная эффективность других различных методов гемостаза [17], явилось основанием для сравнительного анализа этой методики у больных с метастазами колоректального рака в печень.

Проведение собственного исследования позволит более детально выявить преимущества и недостатки, а так же разработать четкие показания к использованию радиочастотной аппаратуры для резекции печени при метастазах колоректального рака.

ГЛАВА 2.

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика больных

Работа основана на сравнительном анализе ближайших и отдаленных результатов резекций печени по поводу метастазов колоректального рака у 110 больных, находившимся на лечении в ФГБУ «ГНЦ Колопроктологии» Минздрава РФ в период с 2000 по 2011гг.

Проспективный анализ проведен в группе пациентов, которым были выполнены атипичные сегментарных резекций печени при помощи радиочастотной аппаратуры. С помощью данной методики нами было прооперированно 55 пациентов в период с 2006 по 2011гг, эти пациенты составили основную группу.

В контрольную ретроспективную группу включены 55 пациентов, которым были выполнены атипичные сегментарные резекции печени по поводу метастазов колоректального рака без использования радиочастотной аппаратуры. Больные в данной группе были оперированы в период с 2000 по 2006гг.

Больные в основной группе были несколько моложе по сравнению с больными в контрольной группе. В основной группе медиана возраста составила 58 лет (квартили 50:67), в контрольной - 63 года (квартили 57:68). При этом различия по возрасту были статистически не достоверны ($p=0,8$). Наиболее часто, метастазы колоректального рака в печень выявлялись у пациентов в возрасте от 50 до 69 лет (табл. 1).

Распределение по полу в основной группе было практически равным (49,1% женщин и 50,9% мужчин), в то время как, в контрольной группе преобладали женщины (54,6% и 45,5%, соответственно). При статистическом сравнении достоверных различий между группами по полу выявлено не было ($p=0,7$).

Таблица 1.

Распределение больных по полу и возрасту

Возраст (лет)	Основная группа (n=55)*		Контрольная группа (n=55)*	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
До 29	1(1,8%)	-	-	-
30-39	3(5,5%)	2(3,6%)	-	2(3,6%)
40-49	2(3,6%)	4(7,3%)	2(3,6%)	3(5,5%)
50-59	8(14,5%)	10(18,2%)	6(10,9%)	9(16,4%)
60-69	10(18,2%)	7(12,7%)	9(16,4%)	12(21,8%)
70-79	4(7,3%)	4(7,3%)	8(14,5%)	4(7,3%)
ИТОГО:	28(50,9%)	27(49,1%)	25(45,5%)	30(54,6%)

* Различия между группами по возрасту не достоверны ($p = 0,8$).

Сопутствующие заболевания выявлены у 47(85,4%) из 55 больных основной группы и у 48(87,3%) из 55 больных контрольной (табл. 2). При этом заболевания одной системы органов имелись лишь у 20(18,3%) пациентов основной и у 18(14,5%) больных контрольной группы, в то время как у 27(18,3%) пациентов основной и у 30(14,5%) больных контрольной группы имелось сочетание двух и более болезней различных органов (табл. 2). Характер сопутствующих заболеваний в сравниваемых группах был схожим, различия при этом статистически не достоверны ($p = 0,7$).

Характер и частота сопутствующих заболеваний

Сопутствующие заболевания	Основная группа (n=55) *		Контрольная группа (n=55) *	
	Абс.	%	Абс.	%
Сердечно-сосудистой системы	36	65,5	43	78,2
Органов дыхания	16	29,1	18	32,7
Органов пищеварительной системы	13	23,6	13	23,6
Мочевыделительной системы	5	9,1	3	5,5
Эндокринной системы	2	3,6	3	5,5
Ожирение	6	10,9	3	5,5
Другие заболевания	6	10,9	3	5,5

* Различия между группами недостоверны ($p = 0,7$).

Наиболее часто выявлялись сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь) и дыхательной систем (пневмосклероз, хронический бронхит, бронхиальная астма). Реже выявлялись болезни органов пищеварения (хронический гастрит, хронический дуоденит, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, желчекаменная болезнь, дивертикулез ободочной кишки). Кроме этого, в обеих исследуемых группах имелись пациенты с заболеваниями мочевыделительной и эндокринной систем. У 6(10,9%) пациентов основной группы и 3(5,5%) – контрольной имелось ожирение.

Следует отметить, что у всех больных сопутствующие заболевания были в стадии компенсации и не оказали влияния на объем оперативного вмешательства.

2.2 Характеристика первичной опухоли

Первичная опухоль у больных основной (70,9%) и контрольной (63,6%) группы преимущественно локализовалась в прямой кишке. В ободочной кишке первичная опухоль располагалась у 29,1% больных основной и у 36,4% контрольной группы. Следует отметить, что у одного пациента контрольной группы имелся синхронный первично-множественный рак правого изгиба ободочной кишки и рак средней трети сигмовидной кишки. При статистической обработке достоверных различий по локализации первичной опухоли в обеих группах не получено ($p = 0,5$).

Таблица 3.

Локализация первичной опухоли

Локализация	Основная группа (n=55)*		Контрольная группа (n=55)*	
	абс.	%	абс.	%
прямая кишка	39	70,9	35	63,6
ободочная кишка	16	29,1	20	36,4

* Различия между группами недостоверны ($p=0,5$).

Для оценки степени распространенности первичной опухоли использовали международную классификацию рака ободочной кишки по системе TNM (6-е издание TNM-классификации злокачественных опухолей).

При патоморфологическом исследовании удаленного операционного препарата, было установлено, что первичная опухоль у всех больных, как в основной, так и в контрольной группе, имела глубокую инвазию в стенку кишки или соседние органы (T3-4), за исключением 2(3,6%) пациентов в основной группе, у которых первичная опухоль прорастала до мышечной оболочки (T2) (табл. 4). При сравнении групп,

по глубине инвазии первичной опухолью кишечной стенки, различия статистически не достоверны ($p=0,086$).

Таблица 4.

Глубина инвазии первичной опухоли

Глубина инвазии	Основная группа(n=55)*		Контрольная группа (n=55)*	
	абс.	%	абс.	%
T2	2	3,6	-	-
T3	44	80,0	38	69,1
T4	9	16,4	17	30,9

* Различия между группами не достоверны ($p=0,086$).

Крайне важно подчеркнуть, что при исследовании регионарных лимфатических узлов, было выявлено, что в основной группе чаще, чем в контрольной, отмечалось их метастатическое поражение (78,2% и 63,4%). Однако, различия между группами не достоверны ($p=0,142$) (табл. 5).

Таблица 5.

Метастазы в регионарные лимфоузлы

N	Основная группа (n=55)*		Контрольная группа(n=55)*	
	абс.	%	абс.	%
N0	12	21,8	20	36,4
N1-2	43	78,2	35	63,4

* Различия между группами не достоверны ($p=0,42$).

Все опухоли имели строение аденокарциномы различной степени дифференцировки, при этом у 44(80,0%) пациентов в основной группе и у 42 (76,4%) контрольной при морфологическом исследовании была выявлена умереннодифференцированная аденокарцинома (G2). Низкодиф-

ференцированная аденокарцинома была выявлена у 7(12,7%) пациентов в основной группе и у 6(10,9%) в контрольной. У 4(7,3%) пациентов в основной группе и 7(12,7%) в контрольной была выявлена слизистая аденокарцинома (табл. 6). Различия статистически не достоверны ($p=0,6$).

Таблица 6.

Степень дифференцировки первичной опухоли

Гистологическая форма строения первичной опухоли	Основная группа (n=55)*		Контрольная группа (n=55)*	
	абс.	%	абс.	%
Умереннодифференцированная аденокарцинома	44	80,0	42	76,4
Низкодифференцированная аденокарцинома	7	12,7	6	10,9
Слизистая аденокарцинома	4	7,3	7	12,7

* Различия между группами не достоверны ($p=0,6$).

В обеих группах наиболее частыми хирургическими вмешательствами по поводу первичной опухоли были передние резекции прямой кишки (табл. 7). В основной группе у 30,9% пациентов и у 41,8% - контрольной. Достоверных различий между основной и контрольной группой по объему и характеру оперативных вмешательств, выполненных по поводу первичной опухоли ободочной кишки, не выявлено ($p=0,8$).

Типы хирургических вмешательств на первичной опухоли

Операции на первичной опухоли	Основная группа (n=55) *		Контрольная группа (n=55) *	
	абс.	%	абс.	%
БПЭ	5	9,1	5	9,1
БАР	6	10,9	13	23,6
НПР	10	18,2	1	1,8
Передняя резекция прямой кишки	17	30,9	23	41,8
операция Гартмана	3	5,4	2	3,6
ЛГКЭ	6	10,9	6	10,9
ПГКЭ	5	9,1	3	5,4
Резекция поперечно - ободочной кишки	1	1,8	-	-
Колэктомия	2	3,6	2	3,6

* Различия между группами не достоверны (p=0,8)

При этом, медиана времени затраченного для резекции прямой/ободочной кишки по поводу первичной опухоли в основной группе составила 190 мин (квартили 180:220), в контрольной - 220 мин (квартили 190:250). Различия статистически не достоверны (p=0,07).

2.3 Характеристика метастазов колоректального рака в печени

У большинства пациентов обеих групп: у 35(63,6%) в основной и у 43(78,2%) в контрольной группе, имелись солитарные метастазы (p=0,09). Соответственно, у большинства пациентов обеих групп имелось унилобарное поражение печени, при этом инвазии главных ветвей воротной вены или печеночных вен выявлено не было (табл. 8). Однако, следует отметить, что у 9(16,4%) пациентов основной группы, имелось

билобарное поражение печени, в то время как в контрольной только у 4(7,3%).

Таблица 8.

Характеристика метастатического поражения печени

Показатели	Основная группа (n=55)	Контрольная группа (n=55)	p
Локализация унилобарный билобарный	46(83,6%) 9(16,4%)	51(92,7%) 4(7,3%)	0,13
Количество Mts 1 2 3 4	35(63,6%) 15(27,3%) 4(7,3%) 1(1,8%)	43(78,2%) 10(18,2%) 1(1,8%) 1(1,8%)	0,09 0,25 0,16 1,0
Медиана размера (см)	2,0(1,5-3,0)	1,2(0,8-2,0)	0,0038

Размеры удаленных метастазов достоверно были больше в основной группе, медиана составила 2,0 см (квартили 1,5:3,0), в то время как в контрольной 1,2 см (0,8:2,0). Различия статистически достоверны $p=0,0038$

Большинству пациентов в обеих группах были выполнены оперативные вмешательства по поводу синхронных метастазов в печени (в основной группе у 83,6% пациентов, в контрольной - у 92,7%). У 9(16,4%) пациентов основной группы и у 4(7,3%) контрольной резекции печени выполнены по поводу метастазов, выявленных при динамическом наблюдении: через 6 и более месяцев после хирургического удаления первичной опухоли (табл. 9). Статистических различий в обеих группах не выявлено ($p=0,23$).

Обнаруженные метастазы в печени в сроки более 6 месяцев с момента операции по поводу первичной опухоли, считали метастатическими. Метастазы, выявленные в печени одновременно с первичной опухолью или в течение 6 месяцев, синхронными.

Медиана выявления метакронных метастазов составила 20 мес. (квартили 8:22).

Таблица 9.

Время выявления метастазов

Время возникновения метастазов	Основная группа (n=55*)		Контрольная группа (n=55*)	
	Абс.	%	Абс.	%
Синхронные	46	83,6	51	92,7
Метакронные	9	16,4	4	7,3

* Различия между группами не достоверны (p=0,23).

Девяти пациентам в основной группе, в связи с обширным объемом оперативного вмешательства на толстой кишке по поводу первичной опухоли, были произведены отсроченные оперативные вмешательства на печени по поводу синхронных метастазов.

Двум пациентам с синхронными метастазами и двум с метакронными метастазами были выполнены симультанные операции: резекции печени и закрытие превентивной стомы.

Таким образом, проведя сравнительную оценку основной и контрольной групп больных, перенесших атипичные резекции печени по поводу метастазов колоректального рака, мы не выявили статистически достоверных различий между ними по полу, локализации, распространенности опухолевого процесса, гистологическому строению опухоли, характеру и частоте сопутствующих заболеваний, что, на наш взгляд, позволяет провести объективную сравнительную оценку результатов выполненных оперативных вмешательств.

2.4 Методы дооперационного обследования.

Все больные, включенные в исследование, проходили перед операционным вмешательством стандартное комплексное обследование, включающее в себя общий осмотр, клинические, инструментальные и лабораторные методы обследования.

Производили сбор анамнеза заболевания, анамнеза жизни. При сборе анамнеза жизни уделяли внимание выявлению сопутствующих заболеваний, степени их тяжести и необходимости предоперационной коррекции.

После сбора анамнеза производили общий первичный осмотр пациентов по всем органам и системам организма.

После этого выполняли пальцевое ректальное исследование. При локализации первичной опухоли в нижне - среднеампулярном отделе прямой кишки определяли размеры и расположение новообразования на той или иной стенке прямой кишки, его консистенцию, подвижность и характер роста, а также расстояние от нижнего полюса опухоли до зубчатой линии. Так же, проводили оценку состояния параректальных лимфатических узлов. У женщин производили влагалищное исследование для выявления возможных сопутствующих заболеваний.

В обязательном порядке всем больным выполняли ректороманоскопию, при которой производили осмотр слизистой оболочки прямой кишки и дистального отдела сигмовидной кишки, осуществляли биопсию первичной опухоли.

Эндоскопическое исследование (колоноскопия, гастроскопия) выполнялось в отделении эндоскопии ГНЦ колопроктологии (зав. отд. - проф. В.В. Веселов), с помощью фиброколоноскопов фирмы Olympus (Япония).

Эзофагогастродуоденоскопия выполнялась всем больным раком ободочной кишки, включенным в исследование, для исключения синхронного поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта, а также выявления сопутствующих заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки.

Колоноскопия проводилась для определения локализации опухоли, характера ее роста, протяженности, степени сужения просвета кишки и наличия нарушения кишечной проходимости, а так же для выявления синхронных опухолей исключения полипов толстой кишки или сопутствующих заболеваний. Выполнялось исследование всей ободочной и терминального отдела подвздошной кишки. Во время исследования выполнялась биопсия первичной опухоли. Полученный материал отправляется для гистологического и цитологического исследования в патоморфологическую лабораторию.

Рентгенологические исследования выполнялись в отделении рентгенологии ГНЦ Колопроктологии (заведующий отделом - д.м.н. А.А. Тихонов) на рентгенологическом аппарате Apelem DX-90.

Рентгенография органов грудной клетки. В обязательном порядке всем пациентам, которым планировалось проведение хирургического вмешательства, для исключения метастатического поражения легких, выполнялась рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции. При подозрении на наличие очаговых изменений в легких, выполнялась рентгенография в боковой проекции.

Ирригоскопию выполняли как дополнительный метод обследования больных, при невозможности выполнить колоноскопию. Для выполнения исследования, заполняли бариевой взвесью (в разведении 1:3 в объеме 800 мл с добавлением танина) всех отделов толстой кишки, выполняли прицельную рентгенографию зоны поражения ободочной кишки и обзорную рентгенографию (фаза тугого заполнения). После

опорожнения кишки от клизмы осуществляли еще одну обзорную рентгенографию толстой кишки для изучения рельефа слизистой оболочки. Далее в толстую кишку вводили воздух и производили рентгенологическое исследование методом двойного контрастирования. Ирригоскопия позволяет уточнить локализацию, размеры первичной опухоли, определить ее взаимоотношение с соседними органами, выявить сопутствующие заболевания толстой кишки, выявить наличие синхронных новообразований прямой и ободочной кишки.

Одним из наиболее важных методов в оценке распространенности опухолевого поражения печени, как при первичном осмотре, так и при динамическом наблюдении больных была **компьютерная томография** органов брюшной полости и малого таза (КТ). Исследование проводилось на спиральном б-срезовом компьютерном томографе «Philips Brillians CT», (150-200 мАс, 120 кВ, коллимация 6x0,75 мм, питч 0,9, толщина среза 3 мм). Зона сканирования включала брюшную полость и область малого таза. При отсутствии противопоказаний (аллергическая реакция на йодосодержащие препараты) исследование проводили с болюсным контрастным усилением в артериальную, портальную и интерстициальную фазы; скорость введения контрастного вещества (ультравист 370, оптирей 350, омнипак 350) 2,5-3 мл/сек.

Применение СКТ позволяло выявить наличие метастазов в печени, их количество и размеры, структуру регионарных, парааортальных гепатодуоденальных лимфатических узлов, локализацию, протяженность и распространенность первичной опухоли толстой кишки, а так же отношение первичной опухоли к мезоректальной фасции и соседним органам (рис.1).

При выявлении метастазов в печени, производили оценку их количества, размеров, структуры, характера контрастирования, локализации и отношения к магистральным сосудам.



Рисунок 1. Компьютерная томография, пациентка Г. и/б № - 1573(2002), метастаз в 8 сегмент печени.

Важную роль в диагностике, как первичной опухоли, так и отдаленных метастазов колоректального рака в печень играли **ультразвуковые методы исследования**, выполняемые в отделении УЗ-диагностики (заведующая отделом, доктор медицинских наук, профессор Л.П.Орлова).

У всех больных, включенных в исследование, в обязательном порядке в предоперационном периоде выполнялась трансабдоминальная ультрасонография органов брюшной полости и малого таза и забрюшинного пространства. Исследование производилось на ультразвуковом сканере PROFOCUS B&K Medical (Дания). Данное исследование позволяет осмотреть все органы брюшной полости, выявить сопутствующие заболевания, при локализации опухоли в ободочной кишке или в верхнеампулярном отделе прямой кишки уточнить ее локализацию, размеры, глубину прорастания в кишечную стенку и окружающую клетчатку, наличие явлений перифокального воспаления, связь опухоли с соседними органами, выявить измененные лимфатические узлы. При исследовании печени, производили оценку количества метастазов, их размеры и

локализацию, а так же определяли расположение метастазов относительно крупных кровеносных сосудов печени.

Всем пациентам для более детальной диагностики метастазов производилась интраоперационная ультрасонография. Исследование проводилось на ультразвуковом сканере ESAOTE My Lab 30 CV (Италия). Данное исследование, учитывая большую разрешающую способность, позволяло обнаружить метастатические очаги до 1,0 см диаметре, ранее не выявляемые при трансабдоминальном УЗ - обследовании (рис.2).

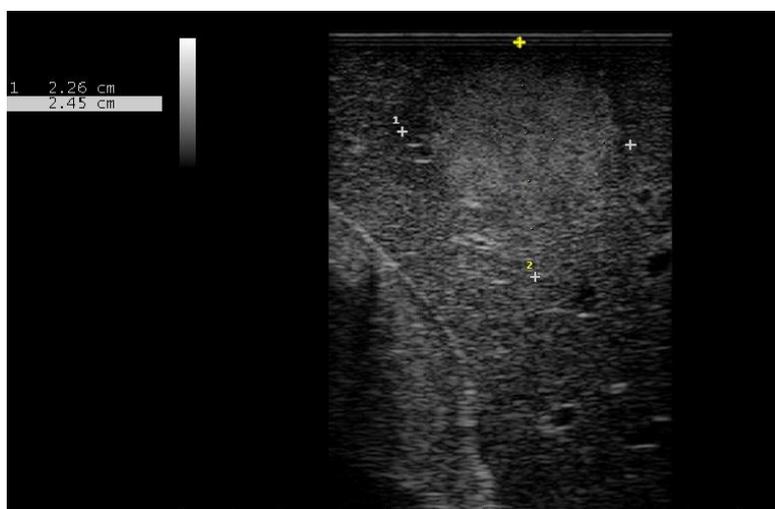


Рисунок 2. Интраоперационное УЗ - исследование печени пациент С., и/б № - 1661(2009), метастаз в 5 сегмент печени.

Морфологическое исследование выполнялось в отделении патоморфологии ГНЦ колопроктологии (заведующая лабораторией – к.м.н. Е.В. Маркова). Оно включало в себя изучение биоптатов первичной опухоли полученных во время эндоскопического исследования и удаленного препарата кишки. Так же производилось морфологическое исследование биоптата метастазов печени и удаленных фрагментов печени.

Мазки аспирата, полученные при пункции метастатических узлов, фиксировались в растворе эозин-метиленовой сини по Май-Грюнвальду,

после промывки в воде докрашивались 0,1% раствором азуро-эозина. Исследование проводилось с помощью сухой и иммерсионной микроскопии.

Гистологическое исследование биоптатов опухоли осуществлялось по стандартной методике. Препараты фиксировались в 10% растворе формалина и после проводки заливались в парафин, срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Исследование гистопрепаратов проводилось с помощью световой микроскопии при увеличении $\times 70$ и $\times 240$.

Морфологическое исследование включало макроскопическую и микроскопическую оценку удаленного препарата. Макроскопическая оценка первичной опухоли включала визуальный осмотр с измерением длины кишки с опухолью, расстояния от проксимальной и дистальной границ резекции до верхнего и нижнего полюсов опухоли, оценивалась протяженность опухоли и характер ее роста, глубина инвазии опухоли в кишечную стенку, окружающую клетчатку и соседние органы и структуры. Так же исследовались все лимфатические узлы, найденные в операционном препарате локализующиеся как в клетчатке, так и по ходу сосудов.

При микроскопическом исследовании определяли гистологическое строение первичной опухоли, степень дисплазии клеток, наличие здоровых тканей по краю препарата.

Морфологическое исследование удаленного препарата печени так же включало в себя макроскопическую и микроскопическую оценку. Макроскопическая оценка включала визуальный осмотр: оценивали размеры резецированного фрагмента печени, расстояние от границы резекции до края метастаза, размеры самого метастаза. При микроскопическом исследовании определяли гистологическое строение метастаза, степень дисплазии клеток, состояние границы резекции препарата.

Всем больным выполнялось **клиническое лабораторное исследование** (заведующий клинико-биохимической лабораторией - к.м.н. Э.И. Мусин). Оно включало в себя общий анализ крови и общий анализ мочи, биохимическое исследование сыворотки крови с определением уровня общего белка и альбумина, прямого и непрямого билирубина, креатинина, щелочной фосфатазы, аминотрансфераз АЛТ и АСТ, определение ионограммы, гемостазиограммы и тромбоэластограммы, уровень онкомаркеров: ракового эмбрионального антигена (РЭА) и СА 19.9.

2.5. Оценка эффективности метода

При анализе непосредственных результатов в основной группе и в контрольной группе (при использовании в ходе операции других аппаратов для коагуляции и пересечения тканей печени), производилась оценка средних объемов интраоперационной кровопотери при выполнении атипичных резекций печени, продолжительность хирургического вмешательства на печени, объем инфузионной терапии, а так же объем препаратов крови перелитых в интра - и послеоперационном периоде.

Также изучались частота развития послеоперационных осложнений и длительность послеоперационного пребывания пациентов в стационаре.

При определении интраоперационной кровопотери учитывалось количество аспирированной жидкости в отсосе без промывных вод и масса марлевых салфеток, пропитанных кровью. При оценке продолжительности оперативного вмешательства учитывалось время выполнения оперативного вмешательства как на первичной опухоли, так и на печени.

После выписки пациентов из стационара, осуществлялось их динамическое наблюдение. В течение первых 2-х лет, больным рекомендовали осмотры включающие, пальцевое исследование прямой кишки или осмотр промежностной раны, определение уровня РЭА и СА 19.9, каж-

дые три месяца, а каждые полгода - комплексное обследование, включающее в себя: УЗИ органов брюшной полости и малого таза и рентгенографию органов грудной клетки с целью исключения развития рецидива в области первичной опухоли или в печени, а также наличия отдаленных метастазов колоректального рака в другие органы. Один раз в год дополнительно проводилась колоноскопия или ирригоскопия оставшихся отделов толстой кишки для исключения возникновения рецидива первичной опухоли или возникновения метакронных образований кишечника. Начиная с третьего года после операции, пациенты осматривались, и проходили клинико-инструментальное обследование один раз в шесть месяцев.

2.6. Адьювантная химиотерапия

Учитывая наличие у пациентов IV стадии колоректального рака в печень, всем пациентам обеих групп была проведена системная адьювантная полихимиотерапия.

При проведении химиотерапии по схеме Мейо применялся 5-фторурацил в дозе 425 мг/м^2 в/в в 1, 2, 3, 4, 5 день, а также фолиат кальция (лейковорин) в дозе 20 мг/м^2 струйно или 2-часовая инфузия перед введением 5-фторурацила также в 1, 2, 3, 4, 5 день. Повторные курсы через 3-4 недели.

При назначении химиотерапии по схеме XELOX пациенту вводился оксалиплатин в дозе 130 мг/м^2 в/в в 1 день и далее капецитабин $2000 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ (разделив на 2 приема) в 1-14 дни. Повторный курс через 7 дней.

Схема FOLFOX-4 включала в себя введение оксалиплатина в дозе 85 мг/м^2 в виде 2-часовой в/в инфузии в 1 день, а также введение фолината кальция (лейковорин) в дозе 200 мг/м^2 также в виде 2-часовой в/в

инфузии в 1, 2 дни и введение 5-фторурацила в дозе 400 мг/м^2 в/в струйно, затем 600 мг/м^2 в/в в виде 22-часовой инфузии в 1 и 2 дни. Повторный курс через 2 недели.

2.7. Методы статистического анализа

Полученные в ходе исследования данные были обработаны с применением методов биомедицинской статистики. Количественные данные с нормальным распределением признака представлены средним и среднеквадратичным отклонением. Если количественный признак имел ненормальное распределение его описывали медианой и квартилями. Для определения нормальности распределения признака использовался тест Шапиро-Уилка. Две группы с количественными данными и нормальным распределением сравнивались с помощью непарного теста Стьюдента. Количественные данные с непараметрическим распределением признака, сравнивались критерием Манна-Уитни. Качественные данные с нормальным распределением и ожидаемыми частотами равными 5 и более, сравнивались тестом χ^2 . Данный тест применялся и при множественном сравнении с поправкой Бонферони для множественных сравнений. Если качественный признак не подходил под критерий χ^2 , то применялся двухсторонний тест Фишера. Выживаемость оценивалась по методу Каплан-Майера. При сравнении групп по выживаемости использовался log-rank тест.

Статистический анализ проводился с помощью программ Microsoft Office Excel 2010 и STATISTICA 10.0. и GrafPad Prism 5 для Windows 7.

ГЛАВА 3.

ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ ВЫПОЛНЕНИЯ АТИПИЧНОЙ РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ

3.1. Принцип метода радиочастотно-ассистируемой атипичной резекции печени

Метод радиочастотно-ассистируемой атипичной резекции печени основан на свойстве радиочастотной волны вызывать нагревание биологических тканей при прохождении через них.

Радиочастотная волна - это электромагнитная волна занимающая диапазон от 10 кГц до 2,6 ГГц электромагнитного спектра. В системах для радиочастотной деструкции используются генераторы с частотой 400-500 кГц (в зависимости от модели генератора). При воздействии радиочастотной волны на биологические ткани заряженные частицы (ионы) и электрически активные молекулы (диполи) имеющиеся в клетках начинают колебаться в переменном электромагнитном поле, образующемся вокруг активного электрода. Во время колебаний происходит разогревание тканей до 100°C в радиусе около 1,0 см. В клетке при повышении температуры более 60°C происходят необратимые изменения приводящие к ее гибели. При температуре превышающей 100°C происходит закипание и испарение тканевой жидкости, что приводит к карбонизации тканей, при этом возрастает импеданс ткани и снижается ее теплопроводность. Таким образом, для формирования области коагуляционного некроза в зоне радиочастотного воздействия достигается нагревание биологических тканей в наиболее эффективном диапазоне температур от 60°C до 100°C.

Рабочий ток с частотой в диапазоне 400-500 кГц, соответствует средней длине волны и при образовании молекулярного фрикционного тепла, не приводит к нейро-мышечной стимуляции, возникновению болевого эффекта или к электротравме. Источником тепла в такой системе

является не электрод, а ткань, разогреваемая под воздействием проходящего через нее электротока. Вследствие чего радиочастотный электрод обеспечивает большую глубину и однородность коагуляционного воздействия. При этом желчные и кровеносные сосуды до 0,3 см в диаметре тромбируются, что позволяет произвести рассечение тканей печени с помощью скальпеля без потери крови или желчеистечения, вдоль сформированной линии коагуляции.

3.2. Оборудование используемое для выполнения радиочастотно-ассистируемой атипичной резекции печени

Для выполнения резекции применяли радиочастотный генератор 500-kHz Model 1500X Rita Medical Systems, Inc. California, USA (рис.3). Генератор производит измерение сопротивления тканей, температуры и времени. На основании данных, получаемых от ткани во время радиочастотного воздействия в режиме реального времени, программный модуль автоматически отключается. Таким образом, происходит автоматическое определение эффективности радиочастотного воздействия на ткани.

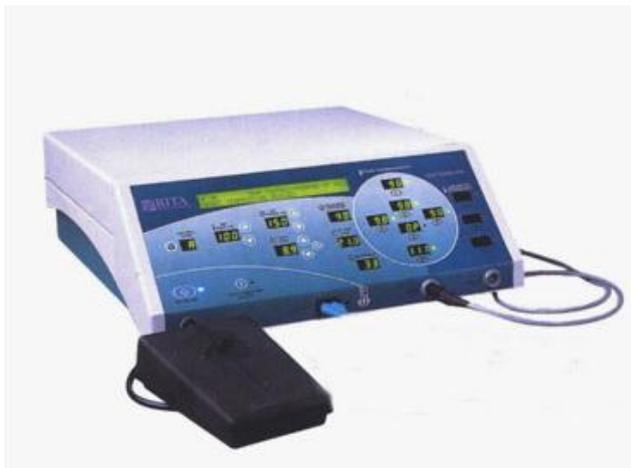


Рисунок 3. Радиочастотный генератор 500-kHz Model 1500X Rita Medical Systems, Inc. California, USA

Мощность генератора составляет 100 Вт для коагуляции паренхимы печени. Для коагуляции относительно крупных сосудов, мощность снижается до 80 Вт или даже до 50 Вт. Путем снижения мощности достигается более широкий эффект коагуляции.

Радиочастотный генератор оснащен биполярным электродом Habib™ 4X. Биполярный электрод Habib™ 4X состоит из двух пар противоположно расположенных электродов. Существует 2 типа электродов: с длиной рабочей области 6,0 и 12,0 см. Выбор электрода определяется размером и расположением удаляемого фрагмента печени (рис. 4) При помощи данного электрода происходит нагревание паренхимы печени до 100°C в радиусе до 1,0 см.



Рисунок 4. Биполярный электрод Habib™ 4X

3.3. Подготовка пациентов к хирургическому вмешательству

Подготовка пациентов к хирургическому вмешательству заключалась в подготовке толстой кишки к операции. В большинстве случаев применялось антеградное общее промывание желудочно-кишечного тракта. Оно осуществлялось при помощи водорастворимых препаратов на основе полиэтиленгликоля и электролитов. Концентрация полиэтиленгликоля с молекулярной массой 3000–4000, в водном растворе со-

ставляет 5–6%. В препарате содержатся электролиты, для поддержания водно-электролитного баланса (NaCl, KCl, NaHCO₃, KHCO₃, Na₂SO₄, MgSO₄). Пациенты принимали препарат из расчета 1 литр на 25 кг массы тела (3 – 4 л) самостоятельно по 200 мл с интервалом 20 мин накануне операции. Для подготовки кишечника применялись отечественный «Лаваж-раствор» и французский «Фортранс», а с 2007 года в практику был внедрен разработанный в ГНЦК препарат «Лавакол».

В ряде случаев для подготовки пациентов к операции применялись очистительные клизмы по 2 вечером и утром в день операции.

3.4. Методика хирургического вмешательства

Оперативные вмешательства производили под комбинированной, тотальной внутривенной и эпидуральной анестезией. Выполняли срединную лапаротомию, затем производили тщательную ревизию печени, во время которой устанавливали наличие метастазов, производили оценку их размеров, количества и расположения. Также выполняли ревизию органов брюшной полости.

Затем выполняли интраоперационное ультразвуковое исследование печени. Определяли: число метастазов, их размеры и локализацию, а так же особое внимание уделяли расположению метастазов относительно крупных сосудистых структур печени. Для выполнения радиочастотно-ассистируемых резекций отбирали только те случаи, где расстояние от края метастаза до долевых, сосудистых структур составляло не менее 2,0 см, чтобы избежать термического повреждения последних.

После выполнения интраоперационного УЗИ для морфологического подтверждения опухолевой природы образования, выполняли аспирационную биопсию одного из метастазов. Пунктат отправляли на срочное цитологическое исследование.

На основании данных ревизии органов брюшной полости принималось решение о целесообразности выполнения резекции печени. При выполнении симультанных операций решение о выполнении резекции печени принималось после выполнения первого этапа оперативного вмешательства - удаления первичной опухоли. Операцию на первичной опухоли выполняли в соответствии с общепринятыми объемами резекции и лимфодиссекции.

После завершения первого этапа операции разрез от срединной лапаротомии дополняли J-образным разрезом в правом подреберье. Производили мобилизацию печени, с пересечением серповидной и соответствующих треугольной и коронарной связок, так же пересекали круглую связку печени. В случаях локализации метастаза в IV-V сегментах печени или при прохождении границы резекции в непосредственной близости желчного пузыря возникала необходимость в удалении желчного пузыря, в связи, с чем в у 14 (25,4%) больных основной группы и у 5 (9,0%) пациентов контрольной группы выполнена холецистэктомия.

Мы выполняли резекцию практически всех сегментов печени, за исключением I сегмента. Резекцию выполняли после уточнения топографии сосудистых структур с помощью интраоперационного ультразвукового исследования.

Резекцию II и III сегментов выполняли после мобилизации печени с пересечением круглой связки, рассечением серповидной, левой треугольной и коронарных связок, а так же малого сальника. При помощи интраоперационного УЗИ прослеживали ход левой печеночной вены, чтобы избежать ее повреждения в процессе резекции. Так же, очень важно при выполнении резекций II и III сегментов избежать повреждения портальной ветви идущей к IV сегменту печени (рис. 5,6).

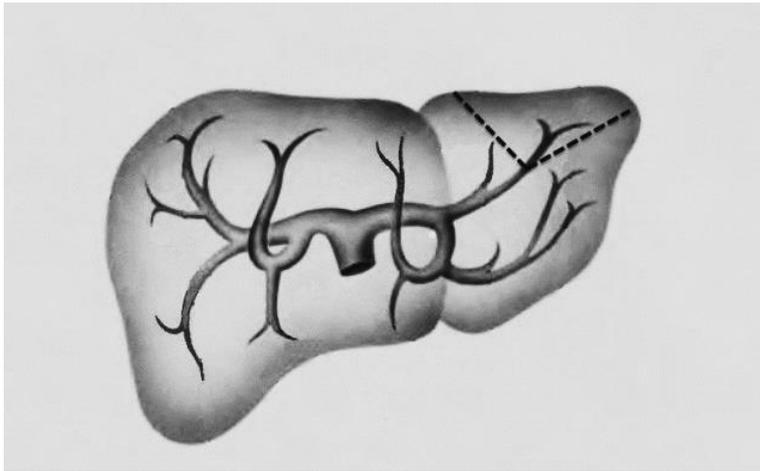


Рисунок 5. Атипичная резекция II сегмента печени

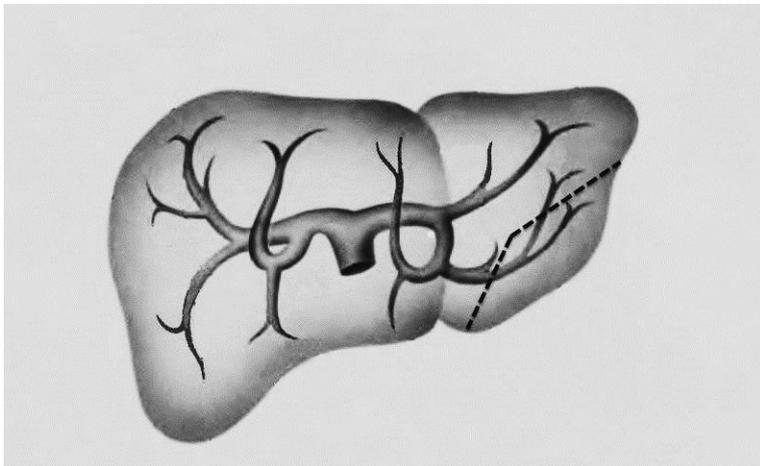


Рисунок 6. Атипичная резекция III сегмента печени

При резекции IV сегмента при помощи интраоперационного УЗИ определяли ход средней печеночной вены, чтобы избежать ее повреждения (рис.7).

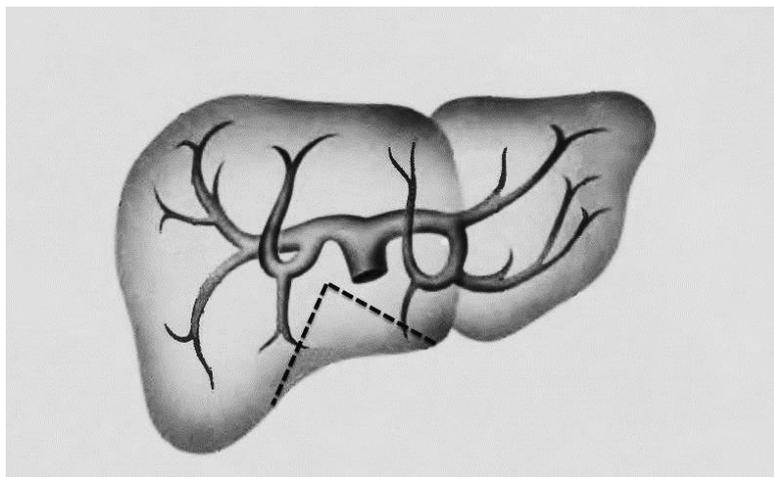


Рисунок 7. Атипичная резекция IVa сегмента печени

Перед выполнением резекции V сегмента, производили холецистэктомию. При помощи интраоперационного УЗИ, оценивали расположение правой печеночной вены для предотвращения ее повреждения (рис. 8).

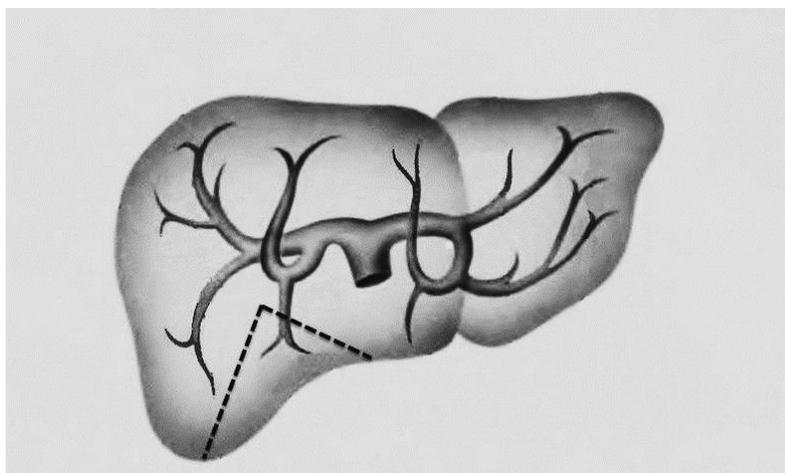


Рисунок 8. Атипичная резекция V сегмента печени

При выполнении резекции VI сегмента производили мобилизацию правой половины печени, что облегчало дальнейшее выполнение резекции. При резекции VI сегмента, при пересечении ветви правой печеночной вены, идущей от VIII сегмента, следует проследить ход портальной ножки VII сегмента, чтобы исключить ее пересечение (рис.9).

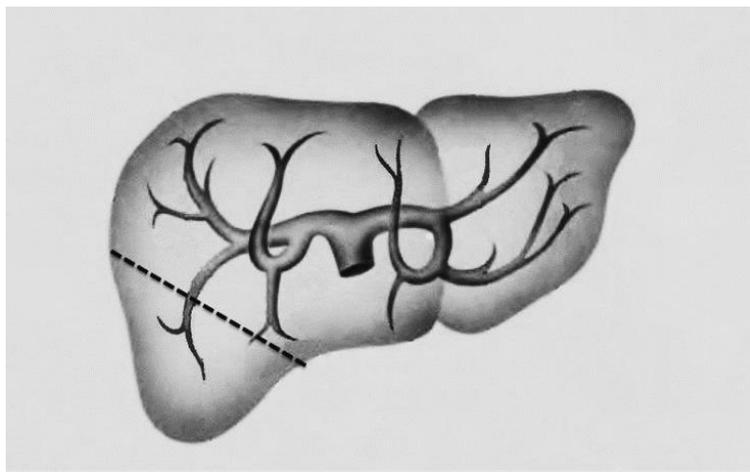


Рисунок 9. Атипичная резекция VI сегмента печени

При резекции VII сегмента для избежания повреждения правой печеночной вены, при помощи интраоперационного УЗИ прослеживают ее ход (рис. 10).

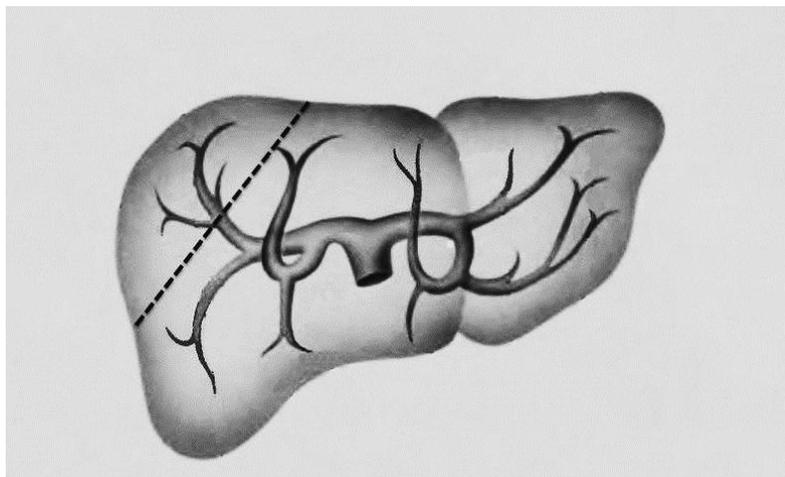


Рисунок 10. Атипичная резекция VII сегмента печени

При резекции VIII сегмента важно оценить ход правой и средней печеночной вены, а так же расположение метастаза относительно нижней полой вены, чтобы исключить ее возможное повреждение в процессе резекции (рис.11).

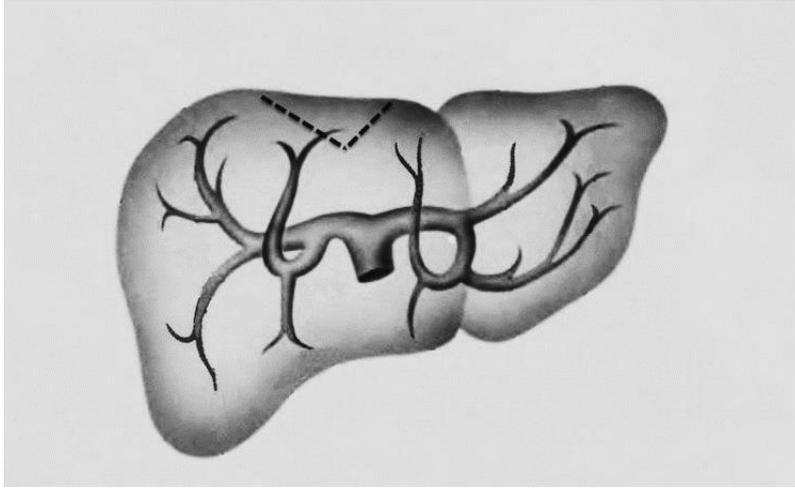


Рисунок 11. Атипичная резекция VIII сегмента печени

При выполнении атипичной резекции 2-х сегментов и более, этапы были аналогичны, как и при резекции каждого из сегментов.

Перед выполнением резекции с помощью электрокоагуляции производили маркировку капсулы печени вдоль предполагаемой линии резекции отступя от края метастаза не менее чем на 1,0 см (рис. 12). Маркировка линии предполагаемой резекции необходима до применения радиочастотного электрода, так как при его использовании паренхима печени подвергается коагуляционному некрозу, что приводит к ее уплотнению и препятствует как пальпаторному определению края метастатического очага, так и его визуализации при интраоперационном УЗИ.



Рисунок 12. Интраоперационная маркировка границы резекции
Больная Н., 61 год, история болезни №487-2009г.

Вдоль намеченной линии резекции в паренхиме печени перпендикулярно погружали биполярный электрод и производили радиочастотную коагуляцию до звукового сигнала (рис. 13), означавшего завершение цикла работы. За этот период вокруг электрода формировалась зона коагуляции в виде цилиндра радиусом до 1,0 см. Затем производили повторную коагуляцию без извлечения электрода для обеспечения более надежного гемостаза, после чего электрод извлекали. Последующее введение электрода производили в непосредственной близости от зоны предыдущего воздействия. Таким образом, путем последовательной коагуляции обрабатывали всю область разделения паренхимы вдоль предварительно намеченной линии резекции. Количество приложений, необходимых для создания зоны коагуляции, зависело от объема резекции и размеров раневой поверхности.

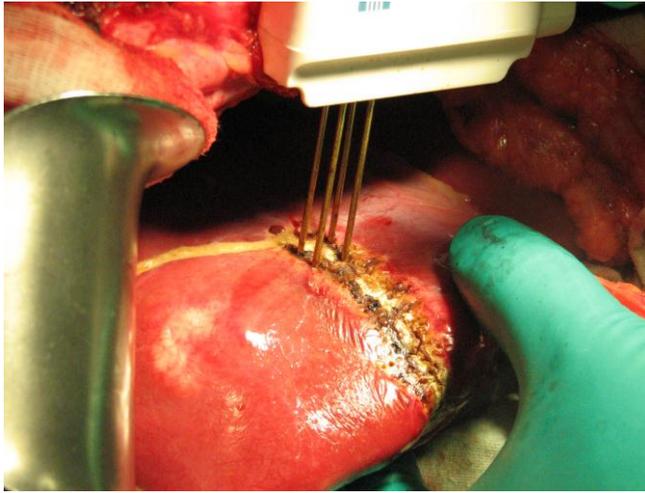


Рисунок 13. Радиочастотная коагуляция паренхимы печени

Больная Н., 61 год, история болезни №487-2009г.

Рассечение паренхимы печени производили с помощью скальпеля вдоль зоны радиочастотной деструкции (рис. 14).



Рисунок 14. Рассечение тканей печени скальпелем

Больная Н., 61 год, история болезни №487-2009г.

При возникновении кровотечения выполнялась точечная коагуляция кровоточащих участков с помощью данного электрода. Таким образом, подобная обработка обеспечивала надежное заваривание просвета сосудов диаметром до 0,3 см (рис. 15). Перевязка сосудистых структур печени при этом не применялась, также не использовался Pringle маневр.



Рисунок 15. Поверхность паренхимы печени после удаления метастаза
Больная Н., 61 год, история болезни №487-2009г.

Во время радиочастотного воздействия кровь, выступившую на поверхность между электродами, эвакуировали при помощи медицинского аспиратора снабженного пластиковым наконечником. Пластиковый наконечник необходим для предотвращения короткого замыкания.

Резецированный фрагмент печени (рис.16) отправляли в патоморфологическую лабораторию для гистологического исследования.



Рисунок 16. Удаленный сегмент печени
Больная Н., 61 год, история болезни №487-2009г.

После удаления препарата и контроля гемостаза брюшную полость промывали антисептическими растворами. К области резекции печени через отдельную контраппертуру в правом подреберье подводили дренаж. Через нижний угол лапаротомной раны в полость малого таза и в зоне резекции толстой кишки подводили силиконовый дренаж. Лапаротомную рану ушивали послойно.

В послеоперационном периоде определяли уровень билирубина, аланиновой аминотрансферазы (АЛТ), аспарагиновой аминотрансферазы (АСТ) в динамике, проводили ультразвуковой мониторинг, оценивали характер и количество отделяемого по дренажам. УЗИ производили не менее одного раза в неделю, перед удалением дренажей из правого подреберья и непосредственно перед выпиской.

Дренаж из малого таза удаляли на 2 – 3 день после операции. Дренаж, подведенный к резецированной доле печени, удаляли после прекращения отхождения отделяемого (от 5 до 35 дней).

В контрольной группе резекцию печени производили острым путем или при помощи электрокоагуляции, так же использовали аппарат «Ligasure» или гармонический скальпель «Ultracision». Гемостаз достигался либо коагуляцией сосудов 0,1 см, с использованием указанной аппаратуры, либо лигированием более крупных кровоточащих сосудов.

Для выполнения резекции печени использовали электрохирургический высокочастотный аппарат ЭХВЧ-200-01 фирмы «ЭФА» с максимальной выходной мощностью до 200 Вт, электрохирургический блок фирмы «Zöring», работающий в моно- и биполярном режимах, имеющий максимальную выходную мощность 200 Вт.

При использовании аппарата «Ligasure» или гармонического скальпеля «Ultracision» предварительно производили рассечение капсулы печени при помощи электрокоагулятора вдоль предполагаемой ли-

нии резекции. Резекция печени выполнялась отступя от края метастатического очага не менее 1 см.

Гармонический скальпель «Ultracision» состоит из микропроцессорного высокочастотного генератора и рабочего узла ультразвукового акустического скальпеля, имеющего в составе ультразвуковой пьезоэлектрический преобразователь и коагуляционные ножницы с длиной бранши 10 мм. Принцип работы гармонический скальпеля «Ultracision» основан на колебательных движениях бранши, рабочей насадки в продольном направлении с частотой 55 кГц, при этом происходит повышение температуры от 50°C до 100°C в зоне воздействия, что приводит к коагуляции белков и закупориванию сосудов.

В генераторе «LigaSure» используется: высокочастотный переменный ток (470 кГц), с максимальной мощностью 150 Вт, а так же система обратной связи (Smart technology), контролирующая ток большой силы (4 А) и низкого напряжения (менее 200 В). Генератор «Ligasure» обеспечивает дозированную подачу энергии в зависимости от свойств коагулируемой ткани. При начале работы посылается диагностический импульс для измерения начального электрического сопротивления ткани и автоматический установки генератором необходимых оптимальных параметров. После анализа сопротивления процессором посылается серия рабочих импульсов, соответствующих сопротивлению тканей между браншами инструмента. Далее через 5 мс посылается следующий импульс, который измеряет текущее сопротивление между браншами. Во время подачи электрического тока осуществляются постоянные измерения тканевого импеданса и в соответствии с этим изменяются параметры импульсов.

Воздействие осуществляется до тех пор, пока характеристики тканей не совпадут с теми, которые заложены в процессоре генератора и соответствуют характеристике «заваренного» сосуда или ткани.

При воздействии прибора на ткань выпаривается жидкая составляющая, происходит высушивание и денатурация коллагена и эластина до образования плотной гомогенной массы, надежно закрывающей просвет сосудов.

В контрольной группе резекции печени у большей части пациентов 41(74,5%) были выполнены с использованием электрокоагуляции. У 8(14,5%) пациентов резекции были выполнены с применением гармонического скальпеля “Ultracision”, у 6 (10,9%) был использован аппарат “Ligasure”. Также в 22(40,0%) случаях для достижения полного гемостаза были наложены гемостатические швы или лигатуры.

Резекцию печени выполняли отступя от края метастатического очага не менее 1 см.

ГЛАВА 4.
РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ АТИПИЧНЫЕ РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ ПО ПОВОДУ МЕТАСТАЗОВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

4.1. Сравнительная оценка непосредственных результатов

У большинства пациентов как основной, так и контрольной группы были выполнены сегментарные резекции печени по поводу метастазов колоректального рака (табл.10). В основной группе сегментарные резекции выполнены у 33(60,0%) пациентов, в контрольной группе у 43(78,2%). Различия статистически достоверны ($p=0,04$).

Резекции двух сегментов были выполнены у 20(36,4%) пациентов в основной группе в то время как, в контрольной только у 9(16,4%). Различия между основной и контрольной группой по объему оперативных вмешательств на печени статистически достоверны ($p=0,02$).

Таблица 10.

Объем хирургического вмешательства на печени

Объем вмешательства на печени	Основная группа (n=55)		Контрольная группа (n=55)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Сегментарная резекция	33	60,0	43	78,2	0,04
Бисегментарная резекция	20	36,4	9	16,4	0,02
Резекция 3-х сегментов	1	1,8	3	5,4	0,3
Резекция 4-х сегментов	1	1,8	-	-	0,3

Рассмотрим более подробно один из случаев в основной группе, в котором выполнена сегментарная резекция печени. Пациент И.66 лет. и/б №2568-2009г.

При обследовании выявлен рак прямой кишки на 8 см, T3NxMo. В связи с чем, первым этапом комбинированного лечения проведен курс предоперационной химиолучевой терапии (суммарной очаговой дозой - 47 Гр., 5-фторурацил, цисплатин). Из особенностей следует отметить что на момент обследования в печени метастазы не выявлены. Однако, после проведенной химиолучевой терапии при повторном обследовании выявлен метастаз. в 7 сегменте печени до 2,0 см в диаметре. Оперативное вмешательство выполнено в объеме комбинированной операции Гартмана с резекцией правого семенного пузырька, формированием забрюшинной колостомы, радиочастотно-ассистируемой атипичной резекции VII сегмента печени. При гистологическом исследовании (№ 10881-90) выявлена умереннодифференцированная аденокарцинома, инфильтрирующая все слои кишечной стенки и прилежащие ткани, в лимфоузлах метастазов не выявлено, 3 стадия регрессии по Mandard, печеночный фрагмент содержит метастаз слизистой аденокарциномы. Течение послеоперационного периода гладкое, выписан на 10 день

При анализе интраоперационной кровопотери (табл. 11) было отмечено, что при выполнении сегментарных резекций объем кровопотери был равным в обеих группах и составил 50,0 мл. Однако следует подчеркнуть, что в основной группе были выполнены более обширные резекции печени в связи с достоверно бóльшим, практически в 2 раза, размером метастазов. В основной группе медиана размера метастазов составила 2,0 см (квартили 1,0:2,5), в контрольной – 1,2 см (квартили 0,6:1,6) (табл. 12).

Медиана объема кровопотери при
оперативных вмешательствах на печени

Объем резекции печени	Интраоперационная кровопотеря (мл)		p
	Основная группа (n=55)	Контрольная группа (n=55)	
Сегментарная резекция	50,0(20:80)	50,0(40:70)	0,3
Бисегментарная резекция	50,0(30:80)	215,0 (200-300)	0,0018
Резекция 3-х сегментов	275,0(250-300)	525,0(250,0-800,0)	0,2

Существенное, более чем в 4 раза, снижение объема кровопотери при использовании радиочастотной аппаратуры отмечено при выполнении бисегментарных резекций (табл. 11). Так медиана кровопотери в основной группе составила 50 мл (квартили 30:80), в то время как в контрольной 215 мл (квартили 200:300). Различия статистически достоверны ($p=0,0018$).

При резекции 3-х и более сегментов печени, так же отмечено существенное снижение интраоперационной кровопотери: в основной группе-275,0 мл (квартили 250:300), в контрольной группе-525,0 мл (квартили 250,0:800,0). Различия статистически не достоверны ($p=0,2$), что обусловлено малым количеством пациентов в данных подгруппах.

Размер очагов при бисегментарных резекциях существенно не различался: в основной группе медиана размера составила 2,5 см (квартили 1,9:3,5), в контрольной - 3,0 см (квартили 2,0:4,5). Различия при этом статистически не достоверны ($p=0,4$).

При более подробном рассмотрении данных о частоте резекции сегментов, размерах метастатических очагов и объеме кровопотери при выполнении атипичных сегментарных резекций было установлено, что в основной и контрольной группе производили резекцию практически всех сегментов печени, различия при этом статистически не достоверны

($p=0.3$). Единственный сегмент, который не подвергался резекции – I, в виду его анатомического расположения. Следует отметить, что в основной группе были выполнены резекции большего объема печени по сравнению с контрольной, в связи большим, практически в 2 раза, размером метастазов (табл. 12).

Таблица 12.

Размер метастазов при сегментарных резекциях

Сегменты печени	количество резекций		размер метастазов		
	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа	p
II сегмент	4(12,1%)	4(9,3%)	1(1,0:4,0)	0,7(0,5:1,2)	0,3
III сегмент	5(15,1%)	6(13,9%)	2,5(1,8:4,4)	1,3(0,5:1,6)	0,05
IV сегмент	5(15,1%)	6(13,9%)	1,5(0,7:1,8)	1,6(1,0:3,0)	0,5
V сегмент	6(18,2%)	11(25,6%)	2,0(1,6:2,5)	1,0(0,5:2,0)	0,01
VI сегмент	7(21,2%)	3(7,0%)	2,5(1,0:3,0)	1,0(0,6:2,0)	0,2
VII сегмент	5(15,1%)	8(18,6%)	2,0(1,8:5,0)	1,0(0,8:1,1)	0,01
VIII сегмент	1(3,0%)	5(11,6%)	3,2	1,0(0,8:2,0)	
Всего	33(60%)	43(78,2%)	2,0(1,5:2,5)	1,2(0,6:1,6)	0,02

В основной группе, наиболее часто производили удаление VI сегмента печени, в контрольной V сегмента. Размер очагов в удаляемых сегментах печени был достоверно больше в 2 раза в III, V и VII сегментах печени. При этом увеличение объема резекции не приводило к увеличению кровопотери (табл. 13).

Таблица 13.

Объем кровопотери при сегментарных резекциях

Сегменты печени	количество резекций		объем кровопотери		
	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа	p
II сегмент	4(12,1%)	4(9,3%)	40(25:70)	55(40:80)	0,4
III сегмент	5(15,1%)	6(13,9%)	50(20:70)	70(40:200)	0,4
IV сегмент	5(15,1%)	6(13,9%)	40(20:50)	52(45:60)	0,5
V сегмент	6(18,2%)	11(25,6%)	30(20:50)	50(40:80)	0,2
VI сегмент	7(21,2%)	3(7,0%)	50(30:80)	50(30:80)	0,3
VII сегмент	5(15,1%)	8(18,6%)	150(60:200)	55(40:70)	0,2
VIII сегмент	1(3,0%)	5(11,6%)	80	62(55:70)	

Бисегментарные резекции включали резекцию как смежных сегментов, так и отдельных. Так, в основной группе резекции смежных сегментов были выполнены в 13 случаях, резекции отдельных сегментов в 7 случаях, в контрольной в 5 и 4 случаях соответственно (табл. 14). Размер очагов при бисегментарных резекциях существенно не различался ($p=0,07$).

Таблица 14.

Размер метастазов при бисегментарных резекциях

Тип резекции	количество резекций		размер метастазов		
	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа	p
совместное	13(65%)	5(55,6%)	2,1(2,0:.,5)	3,0(2,0:4,5)	0,4
отдельное	7(35%)	4(44,4%)	2,8(1,6:4,0)	2,5(1,8:3,0)	0,7

При удалении 2-х смежных сегментов медиана кровопотери (табл. 15) составила всего 40 мл (квартили 20:70) и была достоверно меньше, по сравнению с контрольной - 210 мл (квартили 200:300). При резекции

2-х отдельных сегментов, наблюдаются аналогичная тенденция к снижению объема кровопотери. В основной группе, медиана кровопотери составила 60 мл (квартили 50:100), в контрольной 160 мл (квартили 100:560).

Таблица 15.

Объем кровопотери при бисегментарных резекциях

Тип резекции	количество резекций		объем кровопотери		
	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа	p
совместное	13(65%)	5(55,6%)	40(20:70)	210(200:300)	0,003
раздельное	7(35%)	4(44,4%)	60(50:100)	160(100:560)	0,07

Учитывая термическое воздействие на паренхиму печени в области радиочастотного воздействия, резекцию можно выполнять в непосредственной близости от метастатического очага, однако, несмотря на это, мы в своей работе стремились достичь границы резекции в 1,0 см.

У больных как основной, так и контрольной групп метастазы удалены в пределах здоровых тканей. Медиана минимальной границы резекции в основной группе составила 0,9 см (квартили 0,8:1,2), в контрольной - 1,1 см (квартили 0,7:1,4). При статистическом сравнении различия не достоверны ($p=0,09$).

В связи с близостью расположения желчного пузыря к непосредственной линии резекции печени у 14(25,4%) больных основной группы и у 5(9,0%) пациентов контрольной группы выполнена синхронная холецистэктомия.

Выполнение сегментарной резекции печени в основной группе потребовало несколько большего времени: медиана составила 40 мин (квартили 30:60), в контрольной - 30 мин (квартили 30:40) (табл. 16). Следует отметить, что увеличение продолжительности печеночного эта-

па связано с бóльшим объемом резекции, выполненном в основной группе.

Крайне важно подчеркнуть, что применение радиочастотной аппаратуры позволило достоверно ($p=0,03$) сократить время бисегментарной резекции более чем в 1,5 раза в основной группе - 60,0 мин (квартили 50:70), по сравнению с контрольной группой - 105,0 мин (квартили 80:180).

Аналогичная тенденция прослеживалась и при выполнении резекций трех и более сегментов печени: медиана времени резекции в основной группе составила 110,0 мин (квартили 100:120), в контрольной-147,0 мин (квартили 95:185), ($p=0,8$).

Таблица 16.

Продолжительность оперативных вмешательств на печени

Продолжительность операции на печени (мин)	Основная группа (n=55)	Контрольная группа (n=55)	P
Сегментарная резекция	40,0(30:60)	30,0(30:40)	0,06
Бисегментарная резекция	60,0(50:70)	105,0(80:180)	0,03
Резекция 3-х и более сегментов	110,0(100:120)	147,0(95:185)	0,8

Таким образом, применение радиочастотной аппаратуры позволяет выполнять более «обширные» резекции печени при метастазах колоректального рака, не приводя при этом к увеличению объемов кровопотери и длительности оперативного вмешательства.

4.3 Характеристика послеоперационных осложнений

Проведен сравнительный анализ непосредственных результатов у 110 пациентов в обеих группах в течение первых 30 дней послеоперационного периода (табл. 17). Летальности в обеих группах не было.

Таблица 17.

Частота и характер послеоперационных осложнений

Характер осложнений	Основная группа (n=55)	Контрольная группа (n=55)
Осложнения связанные с вмешательством на печени		
Билома	1(1,8%)	-
Абсцесс	2(3,6%)	1(1,8%)
Плеврит	-	1(1,8%)
Осложнения связанные с вмешательство на толстой кишке		
Несостоятельность анастомоза	2(3,6%)	1(1,8%)
Некроз избытка низведенной кишки	-	1(1,8%)
Кровотечение из полости таза	1(1,8%)	-
Атония мочевого пузыря	4(7,3%)	5(9,1%)
Другие осложнения		
Пневмоторакс	-	1(1,8%)
Нарушение ритма сердца	-	1(1,8%)
Всего	10(18,2%)	12(21,8%)

В послеоперационном периоде у 22(40,0%) пациентов основной группы отмечена лихорадка, связанная со спецификой течения послеоперационного периода после резекции печени с применением радиочастотной аппаратуры. Гипертермия до 37,9°C отмечалась у 10(30,3%) пациентов, которым были произведены сегментарные резекции и у 6(27,3%) человек после выполнения резекций 2-х и более сегментов. Гипертермия более 38°C была отмечена у 2(6,0%) пациентов перенесших

сегментарные резекции и у 4(18,2%) после бисегментарных. При этом лихорадка не требовала, дополнительного назначения антибактериальной терапии.

Осложнения связанные с вмешательством на печени возникли у трех пациентов, частота осложнений составила 5,5%, в контрольной группе у двух пациентов, частота осложнений 3,6% ($p=0,3$).

В основной группе в одном случае после бисегментарной радиочастотно-ассистируемой резекции VI-VII сегментов печени послеоперационный период протекал на фоне гипертермии. При контрольном УЗ исследовании в ложе удаленных сегментов печени выявлено осумкованное образование, которое при динамическом наблюдении увеличилось в объеме. На 17 день под местным обезболиванием и под контролем УЗИ произведена пункция указанного образования, установлен дренаж типа pig-tail, одномоментно эвакуировано до 500 мл оранжево-коричневатой жидкости без запаха (желчь). При дальнейшем наблюдении отмечена нормализация температуры. Дренаж удален после прекращения отхождения отделяемого на 35 день.

Во втором случае на 14 день после радиочастотно-ассистируемой резекции II сегмента печени отмечено повышение температуры тела до 38°C. При контрольном УЗ исследовании выявлено жидкостное образование в области резекции до 5 см в диаметре. На 18 день под местным обезболиванием и под контролем УЗИ произведена пункция абсцесса, также установлен дренаж типа pig-tail. Проведен повторный курс антибактериальной терапии. На фоне проводимого лечения отмена положительная динамика, дренажи удалены на 28 день

Послеоперационное осложнение, которое потребовало выполнение повторного оперативного вмешательства, рассмотрим более детально.

Пациенту Б. 56 лет, и/б № 1996-2009, 16.05.2008г. выполнена проктэктомия с удалением внутреннего сфинктера прямой кишки, фор-

мированием колопластического резервуара, концевой гладкомышечной манжетки, низведением их в полость малого таза и формированием колоанального анастомоза, двустольной трансверзостомии по поводу рака нижнеампулярного отдела прямой кишки на уровне зубчатой линии T2N2M0. Послеоперационный период протекал без осложнений. При гистологическом исследовании (№ 6888-97) обнаружена умереннодифференцированная аденокарцинома с изъязвлением, прорастающая в мышечную стенку. В пяти из девяти обнаруженных лимфоузлах метастазы опухоли аналогичного строения с участками некроза (рис. 17).

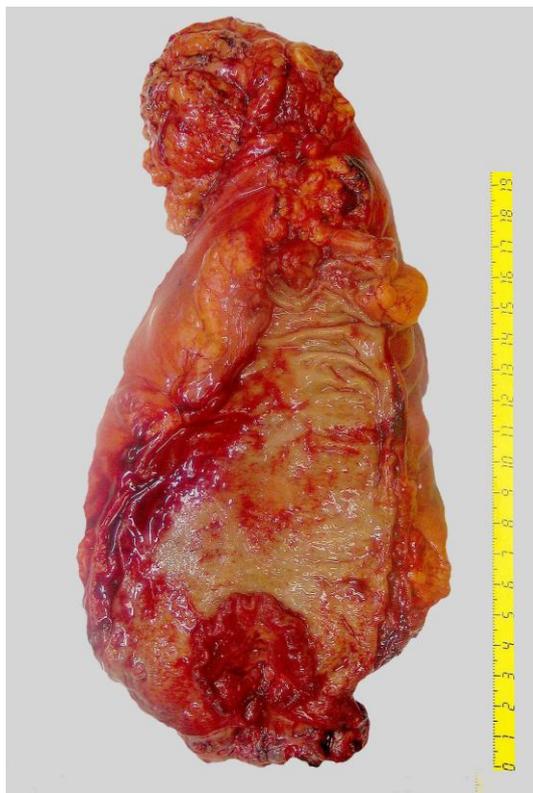


Рисунок 17. Рак нижнеампулярного отдела прямой кишки на уровне зубчатой линии T2N2M0, (удаленный препарат)

Больной Б., 56лет, история болезни №1573-2009г

В послеоперационном периоде проведено 4 курса адъювантной полихимиотерапии по схеме XELOX. Через 5 месяцев пациенту выполнено внутрибрюшное закрытие трансверзостомы.

На 12 месяце послеоперационного наблюдения у пациента выявлен метастаз в V сегменте печени до 2,4 см в диаметре (рис. 18, рис. 19, рис. 20).

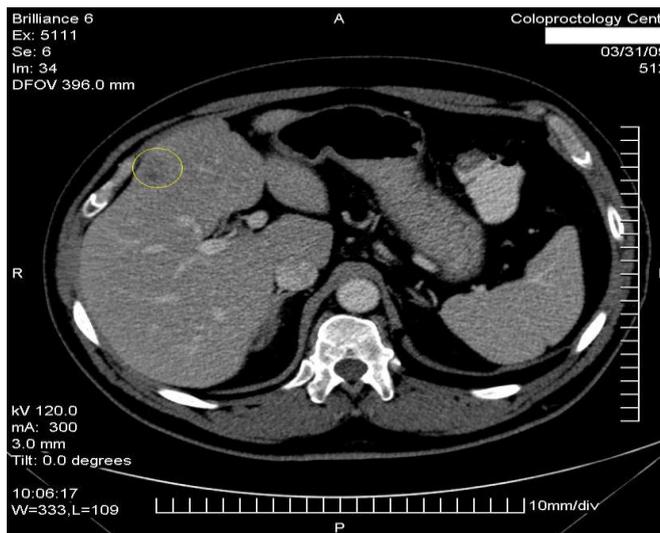


Рисунок 18. СКТ печени, метастаз КРР в V сегменте печени

Больной Б., 56лет, история болезни №1573-2009г

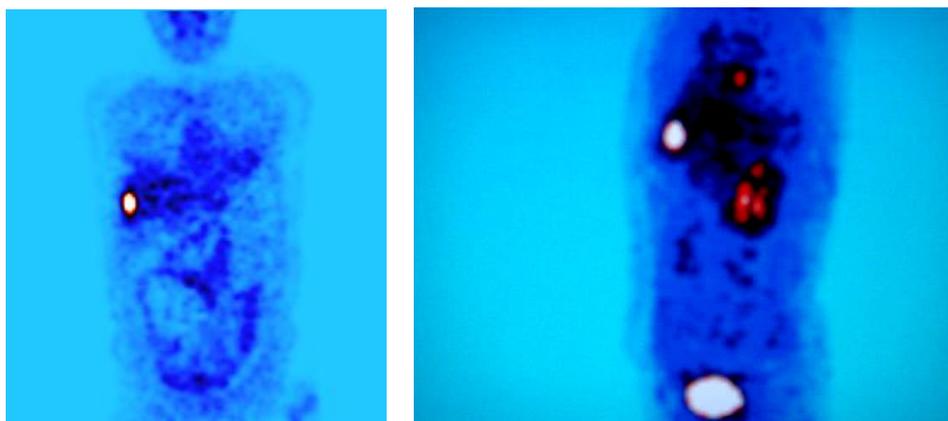


Рисунок 19. ПЭТ, метастаз КРР в V сегменте печени

Больной Б., 56лет, история болезни №1573-2009г

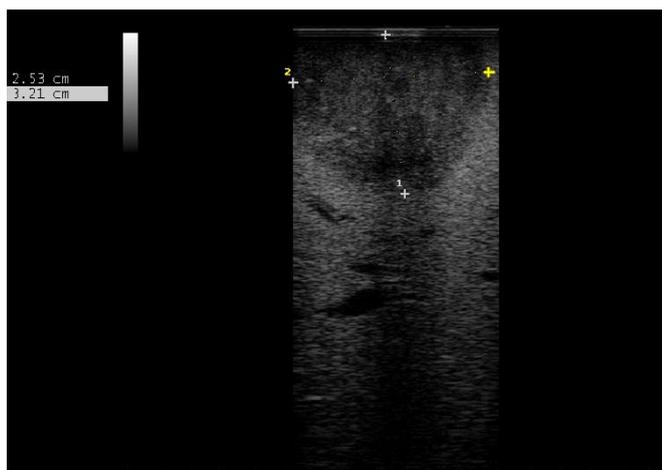


Рисунок 20. Интраоперационное УЗИ печени, метастаз рака КРР в V сегмент печени до 2,4 см в диаметре

Больной Б., 56лет, история болезни №1573-2009г

В связи, с чем выполнена радиочастотно-ассистируемая атипичная резекция V сегмента печени, холецистэктомия. Течение послеоперационного периода без осложнений, выписан из стационара на 10 день после операции. На 25 день после резекции печени возникла гипертермия до 38-39°C. При обследовании в области резекции V сегмента печени определяется патологическая полость размерами 4,2x4,6 см, окруженная плотной капсулой толщиной 0,6 см. Попытка пункции данного образования в печени под контролем УЗИ не удалась. В связи, с чем выполнена лапаротомия, дренирование патологической полости в области V сегмента печени. Течение послеоперационного периода без осложнений. На фоне проводимой терапии, отмечена положительная динамика - нормализация температуры тела, уменьшение отделяемого по дренажам (по данным контрольного УЗИ печени данное образование уменьшилось в размерах до 18 мм). Дренажи удалены на 20 день.

В контрольной группе у одного пациента на 12 день после атипичной резекции V сегмента печени, выявлен абсцесс в области резекции печени. Под местным обезболиванием и под контролем УЗИ произведе-

на пункция абсцесса, также установлен дренаж типа pig-tail. Дренаж удален на 18 день.

У другого пациента в контрольной группе на 3 день, диагностирован экссудативный плеврит, явления которого купированы консервативными мероприятиями.

Наиболее опасным осложнением, связанным с удалением первичной опухоли была несостоятельность колоанального анастомоза, которая развилась у 2 (3,6%) пациентов основной и 1(1,8%) пациента контрольной группы. В основной группе в обоих случаях данное осложнение не потребовало повторного оперативного вмешательства, так как оперативные вмешательства по поводу первичной опухоли сопровождались наложением превентивной стомы. Проводилась консервативная терапия промывание отключенной кишки растворами антисептиков, с положительным эффектом.

В контрольной группе на 5 день после резекции сигмовидной кишки, отмечено развитие несостоятельности толстокишечного анастомоза, в связи, с чем выполнена релапаротомия, формирование проксимальной двуствольной трансверзостомы.

У одной пациентки в основной группе при выполнении брюшно - промежностной экстирпации прямой кишки возникло профузное кровотечение из полости малого таза, которое потребовало выполнение тампонады, в связи, с чем от симультанной резекции печени было решено отказаться. Резекция печени произведена через 6 месяцев, после проведения неoadьювантной химиотерапии.

У одного пациента в контрольной группе в послеоперационном периоде, отмечено развитие пароксизма мерцательной аритмии, явления которой купированы проведением противоритмической терапии.

Послеоперационная атония мочевого пузыря развилась в 4(7,3%) случаях в основной и в 5(9,1%) в контрольной группе, после оперативных вмешательств выполненных на прямой кишке.

Таким образом, анализ послеоперационных осложнений указывает на то, что выполнение сегментарных резекций печени при единичных метастазах печени является относительно безопасным и не зависит от типа используемой аппаратуры для резекции печени.

Применение различных методик для резекции печени не оказало влияния на продолжительность стационарного лечения. Так, в основной группе общий койко-день составил $21,5 \pm 5,5$ дней, а в контрольной $22,7 \pm 4,4$ дней, послеоперационный койко-день составил $13,7 \pm 3,9$ дней и $14,0 \pm 2,6$ дней, соответственно (табл. 18).

Таблица 18.

Продолжительность стационарного лечения

Показатели	Основная группа (n=55) *	Контрольная группа (n=55) *
Общий койко-день	$21,5 \pm 5,5$	$22,7 \pm 4,4$
Послеоперационный койко-день	$13,7 \pm 3,9$	$14,0 \pm 2,6$

* Различия между группами не достоверны $p = 0,2$

4.4. Адьювантная химиотерапия

Адьювантная химиотерапия на основе 5-фторурацила, была проведена всем пациентам в данном исследовании. Развившиеся послеоперационные осложнения у 18,2% пациентов основной и у 21,8% контрольной групп не оказали влияния на проведение химиотерапии в рекомендованные сроки (4-6 недель после операции).

В основной группе у 39(70,9%) больных химиотерапия проведена по схеме XELOX, и у 16(29,1%) по схеме FOLFOX-4. В контрольной группе 41(74,5%) пациенту в послеоперационном периоде проводилась химиотерапия по схеме Мейо, 12(21,8%) больным по схеме XELOX, 2(3,6%) - FOLFOX-4. Токсичность проводимой химиотерапии соответ-

ствовала I-II степени по шкале ВОЗ. Коррекция дозы не потребовалась ни в одном случае.

4.5. Сравнительная оценка отдаленных результатов

Отдаленные результаты прослежены у всех пациентов, включенных в исследование. В основной группе прослеженность составила, от 22 мес. до 5 лет, медиана 32,7 мес., в контрольной прослеженность составила от 30 мес. до 5 лет, медиана 40,1 мес. За время наблюдения у 19(35,2%) пациентов основной группы и у 13(23,6%) пациентов контрольной группы по данным комплексного обследования, включающего спиральную компьютерную томографию с контрастированием органов брюшной полости и грудной клетки, УЗИ брюшной полости и малого таза и определения уровня РЭА признаков рецидива не выявлено.

Возврат заболевания выявлен у 36(65,5%) пациентов в основной группе и у 42(76,4%) в контрольной. Сроки выявления возврата заболевания колебались от 4 до 54 месяцев в основной группе и от 3 до 50 месяцев в контрольной. При анализе сроков выявления метастазов установлено, что метастазы чаще выявлялись в течение первых двух лет с момента операции как в основной, так и в контрольной группе.

У большинства пациентов в обеих группах имелся возврат заболевания в печени, у 18(32,7%) пациентов в основной группе и у 21(38,2%) - в контрольной (табл. 19). В основной группе у всех 18(32,7%) пациентов выявленные в процессе наблюдения метастазы локализовались в неоперированных сегментах печени. В контрольной группе у 17(30,9%) пациентов вновь выявленные метастазы располагались не оперированных сегментах, а у 4(7,3%) - в зоне резекции печени.

С нашей точки зрения, отсутствие опухолевого роста в зоне резекции у больных основной группы обусловлено применением радиочастотной аппаратуры, приводящей к образованию зоны девитализации

тканей радиусом до 1,0 см и гарантированно обеспечивающей адекватный край резекции.

После выявления возврата заболевания в печени повторно было прооперировано 10(18,2%) пациентов основной группы и 8(14,5%) - контрольной. Живы без признаков возврата заболевания 4(7,3%) и 3(5,5%) пациента соответственно.

Возврат заболевания в области первичной опухоли отмечен у 6(10,9%) пациентов в основной и у 8(14,5%) пациентов в контрольной группе. Различия статистически не достоверны ($p=0,44$). У 12(21,8%) пациентов основной группы и у 13(23,6%) контрольной группы отмечено появление метастазов в других органах. Статистические различия не имели достоверного характера ($p=0,75$).

Таблица 19.

Возврат заболевания

Локализация	основная группа	контрольная группа	p
В области первичной опухоли	6(10,9%)	8(14,5%)	0,44
В неоперированных сегментах печени	18(32,7%)	17(30,9%)	0,77
В зоне резекции печени	-	4(7,3%)	0,03
Метастазы в других органах	12(21,8%)	13(23,6%)	0,75

Проведя анализ отдаленных результатов, мы установили, что 3-летняя безрецидивная выживаемость в основной группе составила 40,7% (95% ДИ: 34,0-47,4) и 32,7% (95% ДИ: 26,4-39,0) в контрольной.

5-летняя безрецидивная выживаемость в основной группе отмечена в 35,2% (95% ДИ: 28,7-41,7) наблюдений, в контрольной в 23,6% (95% ДИ: 17,9-29,3) (табл. 20, рис. 21). Различия статистически не достоверны

($p=0,15$). Медиана безрецидивной выживаемости в основной группе составила 23,5 мес., в контрольной - 18,0 мес.

Таблица 20.

Безрецидивная выживаемость

группы	выживаемость			медиана
	1 год	3 года	5 лет	
основная	81,5	40,7	35,2	23,5
контрольная	70,1	32,7	23,6	18,0

Различия статистически не достоверны ($p=0,15$).

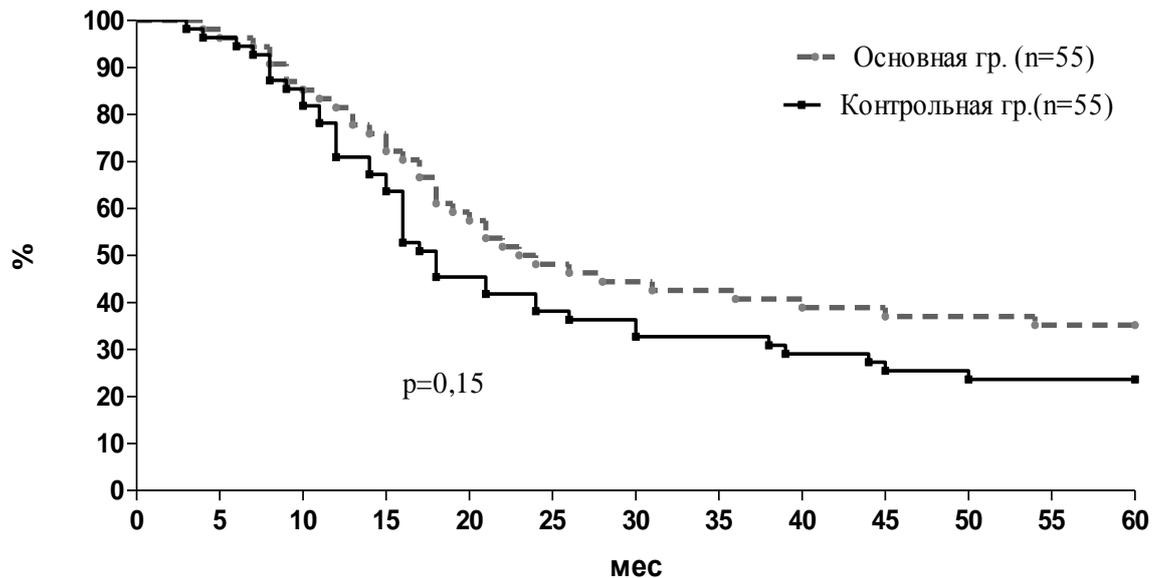


Рисунок 21. Безрецидивная выживаемость

Общая 3-летняя выживаемость в основной группе составила 51,8% (95% ДИ: 45,1-58,4), в контрольной - 41,8% (95% ДИ: 35,2-48,4). Общая 5-летняя выживаемость отмечена в 42,6% (95% ДИ: 35,9-49,3) и в 32,7% (95% ДИ: 24,6-40,8), соответственно (табл. 21, рис.22). Различия статистически не достоверны ($p=0,22$). Медиана общей выживаемости в основной группе составила 36,5 мес., в контрольной - 27,0 мес.

Общая выживаемость

группы	выживаемость			медиана
	1 год	3 года	5 лет	
основная	94,4	51,8	42,6	36,5
контрольная	92,7	41,8	32,7	27,0

Различия статистически не достоверны ($p=0,22$).

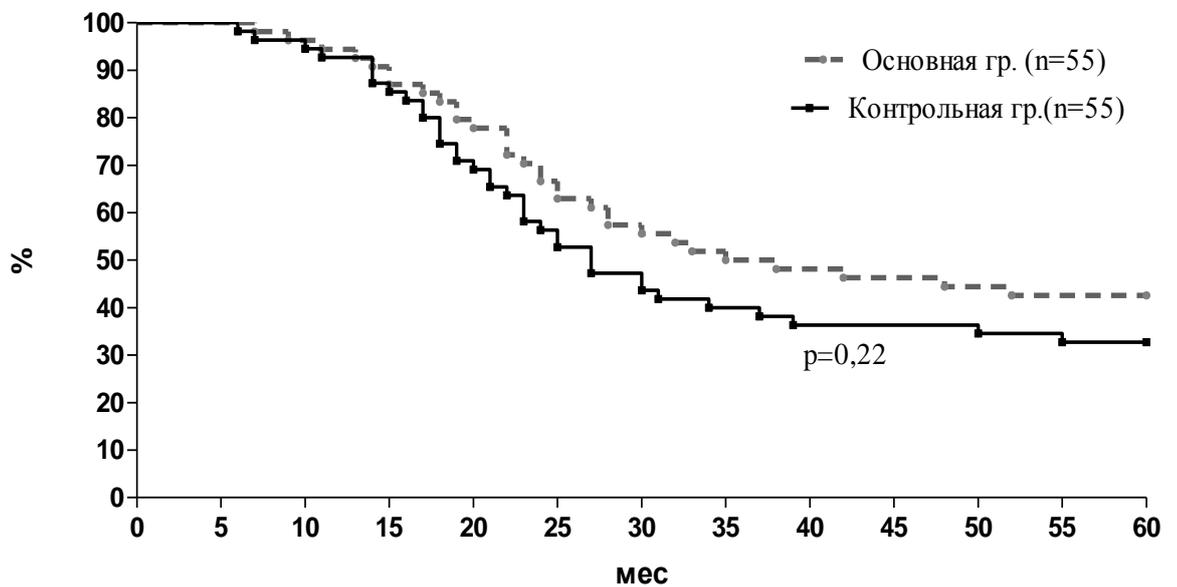


Рисунок 22. Общая 5-летняя выживаемость

Таким образом, проведенный сравнительный анализ отдаленных результатов выполненных операций у больных основной и контрольной групп показал, что при выполнении радиочастотно-ассистируемых резекций печени по поводу метастазов колоректального рака прослеживается тенденция к увеличению 3- и 5-летней выживаемости, по сравнению с контрольной группой, что скорее всего связано с обеспечением адекватной границы резекции, исключающей вероятность развития в этой области возврата заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Колоректальный рак занимает ведущие позиции в России в общей структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований.

Среди заболевших колоректальным раком, синхронные метастазы в печени имеются у 20-30% пациентов и у 20-50% возникают ближайшие годы после проведенного лечения. В настоящее время единственный метод позволяющий достичь 5-летней выживаемости у таких пациентов - резекция печени.

В 2002г. была предложена методика выполнения атипичных резекций печени с помощью радиочастотной аппаратуры. Методика основана на свойстве радиочастотной волны вызывать нагревание, при прохождении через биологические ткани, что приводит к образованию коагуляционного некроза в зоне воздействия и позволяет произвести практически бескровную резекцию вдоль зоны термического воздействия.

Однако, метод резекции печени по поводу метастазов колоректального рака с использованием радиочастотной аппаратуры недостаточно разработан, не выработаны показания и противопоказания.

Настоящее исследование было проведено нами с целью изучения эффективности атипичных радиочастотно-ассистированных резекций печени по поводу метастазов колоректального рака.

В исследовании были проанализированы результаты лечения 110 больных колоректальным раком с метастазами в печень. Из них 55 пациентам были выполнены атипичные резекции печени с использованием традиционных методов разделения паренхимы (ретроспективное исследование), а 55 пациентам выполнены атипичные резекции печени с использованием радиочастотной аппаратуры (проспективное исследование). Исследование было проведено в период с 2000 по 2011гг. в ФГБУ «ГНЦ Колопроктологии» Минздрава РФ.

Всем пациентам, включенным в исследование с метастазами колоректального рака в печень проводился комплекс исследований, который включал в себя лабораторные, эндоскопические, рентгенологические методы, и УЗИ и КТ исследование органов брюшной полости и малого таза.

В исследование были включены пациенты с метастазами колоректального рака в печень, с возможностью R0 резекции первичной опухоли и возможностью достижения адекватных границ резекции при сохранении не менее 40% интактной паренхимы печени

Медиана возраста в основной группе составила 58 лет (квартили 50:67), в контрольной - 63 года (квартили 57:68). Различия статистически не достоверны ($p = 0,8$). Наиболее часто, метастазы колоректального рака в печень выявлялись у пациентов в возрасте от 50 до 69 лет.

Распределение по полу в основной группе было практически равным (49,1% женщин и 50,9% мужчин), в то время как, в контрольной группе преобладали женщины (54,6% и 45,5%, соответственно). Статистические различия не достоверны. ($p=0,7$).

Сопутствующие заболевания выявлены у 47(85,4%) из 55 больных основной группы и у 48(87,3%) из 55 больных контрольной. Характер сопутствующих заболеваний в сравниваемых группах был схожим, различия при этом статистически не достоверны ($p=0,7$). У всех больных сопутствующие заболевания были в стадии компенсации и не оказали влияния на объем оперативного вмешательства.

Первичная опухоль в обеих группах: в основной у 70,9% пациентов и в контрольной у 63,6%, преимущественно локализовалась в прямой кишке. В ободочной кишке первичная опухоль была выявлена у 29,1% и 36,4%, соответственно. У одного пациента контрольной группы имелся синхронный первично-множественный рак правого изгиба ободочной кишки и рак средней трети сигмовидной кишки. Анализ распре-

деления больных в зависимости от локализации первичной опухоли показал, что они сопоставимы ($p=0,5$).

Первичная опухоль у всех больных, как в основной, так и в контрольной группе, имела глубокую инвазию в стенку кишки или соседние органы (Т3-4).

При сравнении частоты метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, было выявлено, что в основной группе чаще, чем в контрольной отмечалось поражение регионарных лимфатических узлов (78,2% и 63,4%). Однако различия между группами не достигли статистической значимости ($p=0,142$).

Все опухоли были представлены аденокарциномами различной степени дифференцировки, при этом у 44(80,0%) пациентов в основной группе и у 42 (76,4%) контрольной, при морфологическом исследовании была выявлена умеренно-дифференцированная аденокарцинома (G2). Низкодифференцированная аденокарцинома была выявлена у 7(12,7%) пациентов в основной группе и 6(10,9%) в контрольной. У 4(7,3%) пациентов в основной группе и 7(12,7%) в контрольной была выявлена слизистая аденокарцинома ($p=0,6$).

В обеих группах наиболее частыми хирургическими вмешательствами по поводу первичной опухоли были передние резекции прямой кишки: в основной группе у 30,9% пациентов и у 41,8% пациентов в контрольной. Достоверные различия между основной и контрольной группой по объему и характеру оперативных вмешательств, выполненных по поводу первичной опухоли ободочной кишки отсутствуют ($p=0,8$).

У большинства пациентов обеих групп: у 35(63,6%) в основной и у 43(78,2%) в контрольной группе, имелись солитарные метастазы в печень ($p=0,09$). Соответственно, у большинства пациентов обеих групп имелось унилобарное поражение печени, при этом инвазии главных ветвей воротной вены или печеночных вен выявлено не было. Однако, у

9(16,4%) пациентов основной группы, имелось билобарное поражение печени, в то время как в контрольной только у 4(7,3%).

Размеры удаленных метастазов были достоверно больше в основной группе, медиана составила 2,0 см (квартили 1,5:3,0), в то время как в контрольной-1,2 см (квартили 0,8:2,0). Различия статистически достоверны ($p=0,0038$).

Большинству пациентов в обеих группах были выполнены оперативные вмешательства по поводу синхронных метастазов в печени (в основной группе у 83,6% пациентов, в контрольной - у 92,7%). У 9(16,4%) пациентов основной группы и у 4(7,3%) контрольной, резекции печени выполнены по поводу метастазов, выявленных при динамическом наблюдении, через 6 и более месяцев, после хирургического удаления первичной опухоли. Статистических различий в обеих группах не выявлено ($p=0,23$).

Медиана выявления метастазов составила 20 месяцев (квартили 8:22). Двум пациентам с синхронными метастазами и двум с метастазами были выполнены резекции печени совместно с закрытием превентивной стомы.

Девяти пациентам в основной группе, в связи с обширным объемом оперативного вмешательства на толстой кишке, по поводу первичной опухоли, были произведены отсроченные оперативные вмешательства на печени, по поводу синхронных метастазов.

У большинства пациентов как основной, так и контрольной группы были выполнены сегментарные резекции печени по поводу метастазов колоректального рака. В основной группе сегментарные резекции выполнены у 33(60,0%) пациентов, в контрольной группе - у 43(78,2%). Различия статистически достоверны ($p=0,04$).

Резекции двух сегментов в основной группе, выполнялись более чем в 2 раза чаще, чем в контрольной (36,4% и 16,4%, соответственно).

Различия между основной и контрольной группой по частоте бисегментарных резекций статистически достоверны ($p=0,02$).

При анализе интраоперационной кровопотери было отмечено, что при выполнении сегментарных резекций объем кровопотери был равным в обеих группах и составил 50,0 мл. Однако следует подчеркнуть, что в основной группе были выполнены более обширные резекции печени в связи с достоверно бóльшим, практически в 2 раза, размером метастазов. В основной группе медиана размера метастазов составила 2,0 см (квартили 1,0:2,5), в контрольной-1,2 см (квартили 0,6:1,6), $p=0,003$.

Существенное, более чем в 4 раза, снижение объема кровопотери, при использовании радиочастотной аппаратуры отмечено, при выполнении бисегментарных резекций. Так медиана кровопотери в основной группе составила 50 мл (квартили 30:80), в то время как в контрольной 215 мл (квартили 200:300). Различия статистически достоверны ($p=0,0018$).

При резекции трех и более сегментов печени, так же отмечено существенное снижение интраоперационной кровопотери: в основной группе - 275,0 мл (квартили 250:300), в контрольной группе - 525,0 мл (квартили 250,0:800,0). Различия статистически не достоверны ($p=0,2$), что обусловлено малым количеством пациентов в данных подгруппах.

Размер очагов при бисегментарных резекциях существенно не различался: в основной группе медиана размера составила 2,5 см (квартили 1,9:3,5), в контрольной 3,0 см (квартили 2,0:4,5), различия при этом статистически не достоверны ($p=0,4$).

Учитывая термическое воздействие на паренхиму печени в области радиочастотного воздействия, резекцию можно выполнять в непосредственной близости от метастатического очага, однако, несмотря на это, мы в своей работе стремились достичь минимальной границы резекции в 1,0 см.

У больных как основной, так и контрольной групп метастазы удалены в пределах здоровых тканей. Медиана минимальной границы резекции, в основной группе составила 0,9 см (квартили 0,8:1,2), в контрольной - 1,1 см (квартили 0,7:1,4). При статистическом сравнении различия не достоверны ($p=0,09$)

Время выполнения сегментарной резекции печени в основной группе потребовало несколько большего времени, медиана составила 40 мин (квартили 30:60), в контрольной – 30 мин (квартили 30:40). Статистические различия продолжительности выполнения сегментарных резекций не достоверны ($p=0,06$). Следует отметить, что увеличение продолжительности печеночного этапа связано с большим объемом резекции, обусловленного большим размером метастатических очагов, выполняемом в основной группе.

Крайне важно подчеркнуть, что применение радиочастотной аппаратуры, позволило достоверно ($p=0,03$) сократить время бисегментарной резекции более чем в 1,5 раза в основной группе - 60,0 мин (квартили 50:70), по сравнению с контрольной группой - 105,0 мин (квартили 80:180).

Аналогичная тенденция прослеживалась и при выполнении резекций 3-х и более сегментов печени, среднее время резекции в основной группе составило 110,0 мин, в контрольной 147 мин. Различия статистически не достоверны ($p=0,8$). Однако, количество таких резекции не велико и для более точной оценки требуется большее число пациентов.

Таким образом, применение радиочастотной аппаратуры позволяет выполнять более «обширные» резекции печени при метастазах колоректального рака, не приводя при этом, к увеличению объемов кровопотери и длительности оперативного вмешательства.

В обеих группа производили резекцию практически всех сегментов печени, за исключением первого сегмента, в виду его анатомического расположения.

В связи с близостью расположения желчного пузыря к непосредственной линии резекции печени у 14 (25,4%) больных основной группы и у 5 (9,0%) пациентов контрольной группы выполнена синхронная холецистэктомия.

Летальности в обеих группах не было. В послеоперационном периоде у 22(40,0%) пациентов основной группы отмечена лихорадка, связанная со спецификой течения послеоперационного периода после резекции печени с применением радиочастотной аппаратуры. Гипертермия до 37,9°C отмечалась у 10(30,3%) пациентов, которым были произведены сегментарные резекции и у 6(27,3%) человек, которым после выполнения резекций 2-х и более сегментов. Гипертермия более 38°C была отмечена у 2(6,0%) пациентов перенесших сегментарные резекции и у 4(18,2%) человек - бисегментарные. При этом лихорадка не требовала, дополнительного назначения антибактериальной терапии.

Осложнения, связанные с вмешательством на печени возникли у 3 (5,5%) пациентов основной группы и у 2(3,6%) контрольной. Статистические различия не достоверны ($p=0,3$). У двух пациентов основной группы и одного контрольной группы, выполнено чрескожное дренирование патологических образований под контролем УЗИ. В основной группе у одного пациента, выполнена релапаротомия, дренирование абсцесса. Явления экссудативного плеврита развившегося у одного пациента контрольной группы, купированы проведением антибактериальной терапии.

Несостоятельность толстокишечного анастомоза, развилась у 2(3,6%) пациентов основной и 1(1,8%) пациента контрольной группы. В основной группе в обоих случаях данное осложнение не потребовало повторного оперативного вмешательства, так как имелись превентивные стомы. В контрольной группе развитие несостоятельности толстокишечного анастомоза потребовало выполнения релапаротомии, формирования проксимальной двухствольной трансверзостомы.

Послеоперационная атония мочевого пузыря отмечена у 4(7,3%) пациентов основной и у 5(9,1%) контрольной группы, после оперативных вмешательств выполненных на прямой кишке.

Таким образом, анализ послеоперационных осложнений указывает на то, что выполнение сегментарных резекций печени при единичных метастазах печени является безопасным и не зависит от типа используемой аппаратуры для резекции печени.

Всем пациентам основной группы в послеоперационном периоде проводилась системная адъювантная полихимиотерапия. В основной группе у 39(70,9%) больных химиотерапия проведена по схеме XELOX, и у 16(29,1%) по схеме FOLFOX-4. В контрольной группе 41(74,5%) пациенту в послеоперационном периоде проводилась химиотерапия по схеме Мейо, 12(21,8%) больным по схеме XELOX, 2(3,6%) - FOLFOX-4.

Отдаленные результаты прослежены у всех пациентов, включенных в исследование. В основной группе прослеженность составила от 22 мес. до 5 лет, медиана 32,7 мес., в контрольной прослеженность составила от 30 мес. до 5 лет, медиана 40,1 мес. За время наблюдения у 19(35,2%) пациентов основной группы и у 13(23,6%) пациентов контрольной группы по данным комплексного обследования, включающего спиральную компьютерную томографию с контрастированием органов брюшной полости и грудной клетки, УЗИ брюшной полости и малого таза и определения уровня РЭА признаков рецидива не выявлено.

Возврат заболевания выявлен у 36(65,5%) пациентов в основной группе и у 42(76,4%) в контрольной. Сроки выявления возврата заболевания колебались от 4 до 54 месяцев в основной группе и от 3 до 50 месяцев в контрольной. При анализе сроков выявления метастазов установлено, что метастазы чаще выявлялись в течение первых двух лет с момента операции как в основной, так и в контрольной группе.

У большинства пациентов в обеих группах имелся возврат заболевания в печени, у 18(32,7%) пациентов в основной группе и у 21(38,2%) -

в контрольной. В основной группе у всех 18(32,7%) пациентов, выявленные в процессе наблюдения метастазы локализовались в не оперированных сегментах печени. В контрольной группе у 17(30,9%) пациентов, вновь выявленные метастазы располагались не оперированных сегментах, а у 4(7,3%) - в зоне резекции печени.

Отсутствие опухолевого роста в зоне резекции, у больных основной группы по видимому обусловлено применением радиочастотной аппаратуры, приводящей к образованию зоны девитализации тканей радиусом до 1,0 см и гарантированно обеспечивающей адекватный край резекции.

Проведя анализ отдаленных результатов, мы установили, что 3- и 5-летняя безрецидивная выживаемость в основной группе составила 40,7% и 35,2%, в контрольной 32,7% и 23,6%. Различия статистически не достоверны ($p=0,15$). Медиана безрецидивной выживаемости в основной группе составила 23,5 мес., в контрольной - 18,0 мес.

Общая 3- и 5-летняя выживаемость в основной группе составила 51,8% и 42,6%, в контрольной - 41,8% и 32,7%. Различия статистически не достоверны ($p=0,22$). Медиана общей выживаемости в основной группе составила 36,5 мес., в контрольной - 27,0 мес.

Таким образом, выполнение радиочастотно-ассистируемых резекций печени по поводу метастазов колоректального рака является безопасным для пациента и онкологически оправданным.

ВЫВОДЫ

1. Показаниями для выполнения радиочастотно-ассистируемых резекций печени является наличие у пациента единичных, синхронных метастазов колоректального рака, расположенных на расстоянии не менее 2,0 см от долевых сосудистых структур печени.

2. Применение радиочастотной аппаратуры для резекции 2-х сегментов печени, позволяет сократить объем кровопотери (более чем в 4 раза, с 215 мл в контрольной группе до 50 мл в основной группе, $p=0,0018$).

3. Применение радиочастотной аппаратуры позволяет выполнить более обширные резекции печени, (резекции 2-х и более сегментов печени у 36,4% больных основной группы и у 21,8% -контрольной, $p=0,03$), не приводя при этом к увеличению частоты послеоперационных осложнений (5,5% и 3,6% соответственно, $p=0,3$) и увеличению среднего времени пребывания пациента в стационаре (п/о койко-день $13,7\pm 3,9$ и $14,0\pm 2,6$, соответственно, $p=0,2$).

4. Ни в одном наблюдении в основной группе не отмечено возникновения рецидива в области резекции печени, в то время как возврат заболевания в зоне резекции отмечен у 4(7,3%) пациентов в контрольной группе, что обусловлено применением радиочастотной аппаратуры, которая приводит к образованию коагуляционного некроза радиусом до 1,0 см и гарантированно обеспечивает адекватный край резекции. При радиочастотно-ассистируемых резекциях печени прослеживается тенденция к увеличению общей 3- и 5- летней выживаемости (общая 3- и 5-летняя выживаемость в основной группе составила 51,8% и 41,8%, а в контрольной - 42,6% и 32,7%, соответственно, $p=0,22$), несмотря на то, что у больных основной группы имелись большие размеры метастазов, по сравнению с контрольной: медиана 2,0 см (квартили 1,5:3,0) и 1,2 см

(квартили 0,8:2,0), соответственно ($p=0,0038$) и более частое билобарное поражение печени: 16,4% и 7,3% соответственно ($p=0,13$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Использование радиочастотной аппаратуры для резекции печени наиболее рационально при расположении опухолевых узлов на расстоянии не менее 2 см от долевого сосудистых структур печени.

2. При наличии единичных, синхронных метастазов колоректального рака в печени первым этапом комбинированного оперативного вмешательства целесообразно производить удаление первичной опухоли, с последующим выполнением радиочастотно-ассистируемой атипичной резекции печени.

3. Непосредственно перед выполнением резекции печени при помощи радиочастотной аппаратуры необходимо произвести маркировку капсулы печени электрокоагуляцией вдоль предполагаемой линии резекции, отступя от края метастаза не менее 1,0 см.

4. При использовании радиочастотной аппаратуры, выступившую на поверхность между электродами кровь, следует эвакуировать при помощи медицинского аспиратора снабженного пластиковым наконечником, для предотвращения короткого замыкания.

5. В послеоперационном периоде удаление дренажей следует производить после прекращения отделяемого и после выполнения контрольного ультразвукового исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Альперович Б.И., Журавлев В.А. Дискуссия о методах резекции печени. // *Анналы хирургической гепатологии*. - 2005. - Том 10. - № 1. - С.18 - 26.
2. Вишневский В.А., Ефанов М.Г., Икрамов Р.З. Практические аспекты современной хирургии печени. // *Тихоокеанский медицинский журнал*. – 2009. - № 2. - С.28-35.
3. Вишневский В.А., Кубышкин В.А., Чжао А.В. Операции на печени. Руководство для хирургов. - М.: «МИКЛОШ», 2003. –114 с.
4. Воздвиженский М.О., Дудко С.М. Современные подходы к резекции метастазов в печень при колоректальном раке. // *Вестник российской военно-медицинской академии*. 2012. - Том 1. - №37. - С. 291-295.
5. Ефанов М. Г. Сегментарные резекции при очаговых образованиях печени: Дис... д-ра мед. наук. - М., 2010. – 18с.
6. Журавлев В.А. Анатомическая резекция печени - операция выбора. // *Анналы хирургической гепатологии*. - 2003.- Том 8. - №2.- С.43-47
7. Колосов А.Е., Журавлев В.А. Рак печени и прогноз для больных. - СПб.:Киров, 2002. - 199с.
8. Сергеева О.Н. Радиочастотная абляция при очаговых образованиях печени: Дис...к-та мед. наук. - М., 2005.- 35-37с.
9. Патютко Ю.И. Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени. - М.: Практическая медицина, 2005. - 231 с.
10. Патютко Ю.И., Сагайдак И.В., Котельников А.Г. с соавт. Резекция печени: современные технологии при опухолевом поражении. // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2010. - Том 15. - № 2. - С. 9-17.

11. Патютко Ю.И., Сагайдак И.В., Поляков А.Н. Комбинированное лечение больных колоректальным раком с метастатическим поражением печени. // Онкология. – 2009. - Том 17. - №13. - С. 853-861.
12. Ю.И. Патютко, И.В. Сагайдак, А.Н. Поляков, Д.В. с соавт. Хирургическое и комбинированное лечение больных колоректальным раком с метастатическим поражением печени. // Онкологическая колопроктология. – 2011. -№1. –С.32-39
13. Патютко Ю.И., Чучуев Е.С., Подлужный Д.В. с соавт. Хирургическая тактика в лечении колоректального рака с синхронными метастазами в печень. // Онкологическая колопроктология. - 2011- №2.- С.13-19.
14. Тарасов В.А., Побегалов Е.С., Виноградов М.В. Хирургическое лечение больных метастатическим колоректальным раком. // Практическая онкология. – 2005. – Том 6. - №2. - С.92-102.
15. Федоров В.Д., Вишневский В.А., Назаренко Н.А. с соавт. Основные осложнения обширных резекций печени и пути их предупреждения. // Бюллетень Сибирской медицины. – 2007 - № 3 - С.16-21.
16. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. - 2013. 6-68 с.
17. Шеммер П., Фрисс Х., Бюхлер М.В. Последние разработки в хирургическом лечении первичного и метастатического рака печени. // Анналы хирургической гепатологии. - 2002. – Том 7. - № 2. - С.124-133.
18. Adam R., Pascal G., Azoulay D. et al. Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. // Ann. Surg. - 2003 - Vol.238. - №6. - P.871-83.
19. Adam R., De Haas R.J., Wicherts D.A. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and

lymph node involvement? // J. Clin. Oncol. - 2008. - Vol.26. - №22. - P.3672-3680.

20. Adson M.A., Van Heerden J.A. Major hepatic resections for metastatic colorectal cancer. // Ann. Surg. - 1980. - Vol.191. - №5. - P.576-583.

21. Altendorf-Hofmann A. A, Scheele J. Critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. // Surg. oncol. clin. - 2003. - Vol.12. - №1. - P.165–192.

22. Artigas V., Marín-Hargreaves G., Marcuello E. et al. Surgical resection of liver metastases from colorectal carcinoma. Experience in Sant Pau Hospital. // Cir. Esp. – 2007. – Vol.81. - №6. – P.339-44.

23. Ayav A., Jiao L., Dickinson R., et al. Liver resection with a new multiprobe bipolar radiofrequency device. // Arch. Surg. 2008. – Vol.143. -№4. – P.396-401.

24. Balalagos E.A., Kim J.A., Young D.C. et al. Determinants of survival following hepatic resection for metastatic colorectal cancer. // World J. Surg. - 1998.-Vol.22. - №4.- P.399-404.

25. Belli G., D'Agostino A., Ciciliano F., et al. Liver resection for hepatic metastases: 15 years of experience. // J. Hepatobiliary Pancreat Surg. – 2002. - Vol.9. - P.607-613.

26. Blumgart L. H., Surgery of the Liver and Biliary Tract. // New York: Churchill Livingstone. - 2006. - Fourth Edition. - Vol.2. - P.1341.

27. Bolton J., Fuhrman G.M. Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma. // Ann. Surg. – 2000. – Vol.231. - №5. – P.743–51.

28. Burdio F., Berjano E., Navarro A. Research and development of a new RF-assisted device for bloodless rapid transection of the liver: Computational modeling and in vivo experiments. // BioMedical Engineering OnLine 2009 –Vol.8. - №6.

29. Buscarini I., Rossi S., Fornari F., et al. Laparoscopic ablation of liver adenoma by radiofrequency electrocautery. // *Gastrointest. Endosc.* - 1995. - Vol.41. - P.68-70.
30. Cady B., Jenkins R.L., Steele G.D. et al. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome // *Ann. surg.* – 1998. – Vol. 227. - №4. – P. 566–571.
31. Capussotti L., Vigano I., Ferrero R. et al. Timing of resection of liver metastases synchronous to colorectal tumor: proposal of prognosis-based decisional model // *Ann. Surg. Oncol.* -2007. - Vol.14. - №3. - P.1143-50.
32. Choti M.A., Sitzmann J.V., Tiburi M.F., Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases // *Ann. surg.* - 2002. - Vol. 235. - №6. - P. 759-766.
33. Jenkins L.T., Millikan K.W., Bines S.D., Hepatic resection for metastatic colorectal cancer // *Ann. surg.* – 1997. – Vol.63. - №6.– P. 605–610.
34. Chua H.K., Sondena K., Tsiotos G.G. et al. Concurrent vs. staged colectomy and hepatectomy for primary colorectal cancer with synchronous hepatic metastases // *Dis. Colon Rectum.* – 2004. – Vol.47. - №8. - P.1310–6.
35. Croce E., Olmi S., Bertolini A. et al. Laparoscopic liver resection with radiofrequency // *Hepatogastroenterology.* - 2003. – Vol.50. - №54. - P.2088-2092.
36. DeGramont A., Boni C., Navarro M., et al. Oxaliplatin/5FU/LV in the adjuvant treatment of stage II and stage III colon cancer: efficacy results with a median follow-up of 4 years. In: *Proceedings of the 2005. Gastrointestinal Cancers Symposium.* - 2005. - P.167.
37. DeMatteo R.P., Palese C., Jarnagin W.R., et al. Anatomic segmental hepatic resection is superior to wedge resection as an oncologic

operation for colorectal liver metastases. // J. Gastrointest. Surg. - 2000. - Vol.4. - №2. - P.178–84.

38. Dickson J.A., Calderwood S.K. Temperature range and selective sensitivity of tumors to hyperthermia: a critical review // Ann. N.Y. Acad. Sci. - 1980. - Vol.335.-P.180-205.

39. Eddie K.A, Adam R., Bilchik A.J. et al. Improving Respectability of Hepatic Colorectal Metastases: Expert Consensus Statement // Ann. Surg. Oncol. - 2006. - Vol.13. - №10. -P.125-28.

40. Ekberg H., Tranberg K.G., Andersson R. et al. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. // Br. J. Surg. – 1986. – Vol.73. - №9. – P.727–731.

41. Fausto N., Campbell J., Riehle K. Liver regeneration. // Hepatology. - 2006. – Vol.43. - №1 – P. 45-53.

42. Ferrero A., Viganò L., Polastri R. et al. Postoperative liver dysfunction and future remnant liver: Where is the limit? Results of a prospective study. // World. J. Surg. – 2007. – Vol. 31. - №8. – P.1643–1651.

43. Figueras J., Torras J., Valls C. et al. Surgical resection of colorectal liver metastases in patients with expanded indications: a single-center experience with 501 patients // Dis. Colon Rectum.- 2007. – Vol.50. - №4. – P.478–88.

44. Finch R.J., Malik H.Z., Hamady Z.Z., et al. Effect of type of resection on outcome of hepatic resection for colorectal metastases // Br. J. Surg. - 2007. - Vol. 94. - № 10. - P. 1242-1248.

45. Fong Y., Fortner J., Sun R.L. et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases // Ann. Surg. – 1999. – Vol.230. - №3. -P.309–18.

46. Fong Y., Cohen A.M., Fortner J.G. Liver resection for colorectal metastases // J. Clin. Oncol. – 1997. – Vol.15. - №3. – P.938–46.

47. Fujita S., Akasu T., Moriya Y. Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. // *J. Clin. Oncology*. – 2000. –Vol. 30. - №1 - P.7–11.
48. Fukunaga K., Takada Y., Otsuka M. et al. Resection of localized recurrences after hepatectomy of colorectal cancer metastases. // *Hepato-gastroenterology*. - 2003 – Vol.50. - №54. - P.1894-7.
49. Gallagher D.J., Capanu M., Raggio G. et al. Hepatic arterial infusion plus systemic irinotecan in patients with unresectable hepatic metastases from colorectal cancer previously treated with systemic oxaliplatin: a retrospective analysis. // *Ann. Oncol.* - 2007. - Vol.18. -№ 12. - P. 1995-1999.
50. Gananadha S., Daniel S., Zhao J., et al. An experimental evaluation of ablation devices for the local treatment of the liver resection edge. // *Eur. J. Surg. Oncol.* - 2005. - Vol.31. - №5. - P.528-532.
51. Gonzalez H.D., Figueras J. Practical questions in liver metastases of colorectal cancer: general principles of treatment. // *HPB (Oxford)*. - 2007. - Vol.9. - №4. - P.251-258
52. Hamady Z.Z., Cameron I.C., Wyatt J., et al. Resection margin in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastasis: a critical appraisal of the 1cm rule. // *Eur. J. Surg. Oncol.* - 2006. - Vol.32. - №5. - P. 557-63.
53. Haghghi K.S., Wang F., King J., et al. In-line radiofrequency ablation to minimize blood loss in hepatic parenchymal transaction. // *Am. J. Surg.* - 2005. - Vol.190. - №1. - P.43-47.
54. Hao C.Y., Ji J.F. Surgical treatment of liver metastases of colorectal cancer: Strategies and controversies in 2006. // *Eur. J. Surg. Oncol.* - 2006. - Vol.32. - №5.-P.473-483.
55. Helling T.S., Blondeau B. Anatomic segmental resection compared to major hepatectomy in the treatment of liver neoplasms. // *HPB(Oxford)*.- 2005.- Vol.7. - №3.- P.222-225.

56. Helsin M.J., Medina-Franco H., Parker M., et al. Resection, local ablation, and hepatic artery infusion pump are associated with prolonged survival. // *Arch. Surg.* - 2001. - Vol.136. -№3.- P.318–23
57. Heriot A.G., Karanja N.D. A review of techniques for liver resection. // *Ann. Coll. Surg. Engl.* - 2002. - Vol.84. №6. - P.136 371-80.
58. Hindricks G., Haverkamp W., Dute U. et al. The incidence of ventricular arrhythmia following direct current ablation, high-frequency current ablation and laser photo-ablation. // *Z. Kardiol.* - 1988. - Vol.77. -№11. - P.696-703.
59. Hirai I., Kimura W., Fuse A. et al Surgical management for metastatic liver tumors. // *Hepatogastroenterology.* – 2006. - Vol.53. - №71.- P.757-63.
60. Holm A., Bradley E., Aldrete J.S. Hepatic resection of metastasis from colorectal carcinoma. // *Ann. Surg.* - 1989. - Vol.209. -№4. - P.428-434.
61. Holscher A.H., Schleimer K., Beckurts K.T. et al. Right portal vein ligation prior to extended right hemihepatectomy for synchronous colorectal liver metastases. // *Chirurg.* – 2003. - Vol.74. - №9. - P.860–865.
62. Hopt U.T., Drognitz O., Neeff H. Timing of resection in patients with colorectal carcinoma and synchronous liver metastases. // *Zentralbl. Chir.* – 2009. – Vol.134. - №5. - P.425–429.
63. Hughes K.S. Rosenstein R.B., Songhorabodi S. et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: A multi-institutional study of patterns of recurrence. // *Dis. Colon Rectum.* – 1988. – Vol.31. - №1. – P.1-4.
64. Irie T., Itai Y., Hatsuse K. et al. Does resection of small liver metastases from colorectal cancer improve survival of patients? // *Br. J. Radiol.* – 1999. – Vol.72. - №855. - P.246–249.

65. Jamison R.L., Donohue J.H., Nagorney D.M., et al. Hepatic resection for metastatic colorectal cancer results in cure for some patients. // *Arch Surg.* - 1997. - Vol. 132. - № 5. - P.505-510.
66. Jenkins L.T., Millikan K.W., Bines S.D., et al. Hepatic resection for metastatic colorectal cancer. // *Am. Surg.* - 1997. - Vol. 63 - P.605 – 13.
67. Jovine E., Biolchini F., Talarico F. et al. Major hepatectomy in patients with synchronous colorectal liver metastases: whether or not a contraindication to simultaneous colorectal and liver resection? // *Colorectal Dis.* – 2007. – Vol. 9. -№3. - P.245–252.
68. Kokudo N., Miki Y., Sugai S., et al. Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma: minimum surgical margins for successful resection. // *Arch. Surg.* - 2002. - Vol.137. -№7. - P.833-840.
69. 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. - Vol.181. - №2. - P.153-159
70. Lalmahomed Z. S., Ayez N., van der Pool A.E. et al. Anatomical versus nonanatomical resection of colorectal liver metastases: Is there a difference in surgical and oncological outcome? // *World J. Surg.* - 2011.- Vol.35. - №3. - P.656–661.
71. Laweus D., Taylor I. Chemotherapy for colorectal cancer – an overview of current managements for surgeons. // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2005. Vol.31. - №9. - P.-932-41.
72. Lordan T.J., Worthington T.R., Karanjia N.D. "Close shave" in liver resection for colorectal metastases. // *Eur. J. Surg. Oncol.* - 2009. - Vol.11. - №1. - P.47-51.
73. Liu C.L., Fan S.T., Lo C.M. et al. Hepatic resection for colorectal liver metastases: prospective study. // *Hong Kong Med. J.* – 2002. – Vol. Vol.8. - №5. – P.329-333

74. Lyass S., Zamir G., Matot I. et al. Combined colon and hepatic resection for synchronous colorectal liver metastases. // *J. Surg. Oncol.* 2001. - Vol.78. - №1. - P.17–21.
75. Lygidakis N.J., Singh G., Bardaxoglou E. et al. Two-stage liver surgery for advanced liver metastasis synchronous with colorectal tumor. // *Hepatogastroenterology.* – 2004. – Vol.51. - №56. - P.413–418.
76. Martin L.W., Warren R.S. Current management of colorectal liver metastases. // *Surg. Oncol. Clin.* - 2000. – Vol.9. - №4. – P. 853-878.
77. Martin R.C., Augenstein V., Reuter N.P. et al. Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal cancer liver metastases. // *J. Ann. Coll. Surg.* - 2009. - Vol.208. - №5. - P.842–850.
78. Martin R., Paty P., Fong Y. et al. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. // *J. Am. Coll. Surg.* - 2003. - Vol.197. - №2. - P. 233-241.
79. McGahan J.P., Browning P.D., Brock J.M. et al. Hepatic ablation using radiofrequency electrocautery. // *Invest. Radiol.* - 1990. - Vol. 25. - P.267-270.
80. Minagawa M., Makuuchi M., Torzilli G., et al. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results of our experience. // *Ann. Surg.* - 2000. - Vol. 231. - №4. - P.487–99.
81. Muratore A., Polastri R., Bouzari H., et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases: a worthwhile operation? // *J. Surg. Oncol.* – 2001. – Vol.76. - №2. - P.127-32.
82. Nagashima I., Takada T., Adachi M., et al. Proposal of criteria to select candidates with colorectal liver metastases for hepatic resection: comparison of our scoring system to the positive number of risk factors. // *World J. Gastroenterol.* - 2006. - Vol. 21. - №12. - P. 6305-6309.

83. Navarra G., Lorenzini C., Curro G., et al. Early results after radiofrequency-assisted liver resection. // *Tumori*. - 2004. - Vol. 90. - №1. - P. 32-35.
84. Nordlinger B. Guiguet M., Vaillant J.C. et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. // *Cancer*. - 1996. - Vol.77. - №7. - P.1254-1262.
85. Orsenigo E., Aldrighetti L., Pulitano C., et al. Multimodal approach to rectal carcinoma with hepatic metastasis. // *Suppl. Tumori*. 2005. - Vol.4. - №3. - P.15-8.
86. Pai M., Frampton A.E., Mikhail S., et al. Radiofrequency assisted liver resection: analysis of 604 consecutive cases. // *Eur. J. Surg. Oncol.* - 2012. - Vol.38. - №3. - P.274-280.
87. Pai M., Jiao L.R., Khorsandi S., et al. Liver resection with bipolar radiofrequency device: Habib 4X. // *HPB (Oxford)*. - 2008. - Vol.10. - №4. - P.256-260.
88. Pai M., Kyriakides C., Mikhail S., et al. Radiofrequency-assisted hepatic resection. // *Ann. Surg. Oncol.* - 2011. - Vol.18. - №12. - P.3391.
89. Paschos K.A., Bird N. Current diagnostic and therapeutic approaches for colorectal cancer liver metastasis. // *Hippokratia*. - 2008. - Vol.12. - №3. - P.132-138.
90. Pawlik, T.M. Abdalla E.K., Ellis L.M. et al. Debunking dogma: Surgery for four or more colorectal liver metastases is justified. // *J. Gastrointest. surg.* - 2006. - Vol.10. - №2. - P. 240-248.
91. Pawlik T.M., Scoggins C.R., Zorzi D. et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. // *Ann. Surg.* - 2005. - Vol.241. - №5. - P.715-722.
92. Pawlik TM. Gruenberger T, Wigmore SJ, et al. Liver resection for colorectal metastases in presence of extrahepatic disease: results from

an international multi-institutional analysis. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2011. – Vol.18. - №5. - P.1380-1388.

93. Peng Y., Morris D.L. Radiofrequency ablation-assisted liver resection: review of the literature and our experience. // *HPB (Oxford)*. -2006. – Vol.8 - №4 - P.248–254.

94. Petrowsky H., Clavien P.A. Strategies for Safer Liver Surgery and Partial Liver Transplantation. // *N. Engl. J. Med.* - 2007. - Vol.356. - №15. - P.1545-59.

95. Portier G., Elias D., Bouche O. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. // *J. Clin. Oncol.* - 2006. - Vol.24. - № 31. - P.4976-4982

96. Poston G. The argument for liver resection in colorectal liver metastases. // *Hepatogastroenterology*. - 2001. – Vol.48. - №38. – P. 345-346.

97. Redaelli C.A., Wagner N., Krahenbuhl L., et al. Liver Surgery in the Era of Tissue-preserving Resections: Early and Late Outcome in Patients with Primary and Secondary Hepatic Tumors. // *World J. Surg.* - 2002. - Vol.26. - P. 1126-1132

98. Reddy S.K., Barbas A.S., Clary B.M. Synchronous colorectal liver metastases: is it time to reconsider traditional paradigms of management? // *Ann. Surg. Oncol.* – 2009. – Vol.16. - №7. - P.1762–1764.

99. Reddy S.K., Pawlik T.M., Zorzi D. et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2007. – Vol.14. - №12 - P.3481-3491

100. Rees M., Plant G., Bygrave S. Late results justify resection for multiple hepatic metastases from colorectal cancer. // *Br. J. Surg.* – 1997. – Vol.84. - №8. - P.1136–40.

101. Rhim H. Review of asian experience of thermal ablation techniques and clinical practice. // *Int. J. Hyperthermia.* - 2004. - Vol.20. - №7. - P. 699-712
102. Rossi S., Fornari F., Pathies C. et al. Thermal lesion induced by 480kHz localized current field in Guinea pig and pig liver. // *Tumori.* - 1990. - Vol.76. - №1.- P.54-57.
103. Sarpel U., Bonavia A.S., Grucela A. Does anatomic versus nonanatomic resection affect recurrence and survival in patients undergoing surgery for colorectal liver metastasis? // *Ann. Surg. Oncol.* - 2009. - Vol.16. - № 2. - P.379-384.
104. Scheele, J. Stangl R., Altendorf-Hofmann A. et al. Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. // *Surgery.* – 1991. - Vol.110. - №1.- P. 13-29.
105. Scheele J., Stangl R., Altendorf-Hofmann A., et al. Resection of colorectal liver metastases. // *World. J. Surg.* – 1995. – Vol.19. – P.59–71.
106. Scheele J., Altendorf-Hofmann A., Stangl R., et al. Surgical resection of colorectal liver metastases: Gold standard for solitary and radically resectable lesions. // *Swiss. Surg.* – 1996. –Vol.4. - №4. – P. 17.
107. Shimizu Y., Yasui K., Sano T. et al. Treatment strategy for synchronous metastases of colorectal cancer: is hepatic resection after an observation interval appropriate? // *Langenbecks Arch. Surg.* -2007.- Vol. 392. - №5. - P.535–538.
108. Skandalakis J.E., Skandalakis L.J., Skandalakis P.N., et al. Hepatic surgical anatomy. // *Surg. Clin. North. Am.*– 2004. - Vol.84.- №2. - P.413-435.
109. Stella M., Percivale A., Pasqualini M. et al. Radiofrequency-assisted liver resection. // *J. Gastrointest. Surg.* - 2003. - Vol.7. - №6.-P.797-801.

110. Stojanović M., Stanojević G., Radojković M. et al. Safety of simultaneous colon and liver resection for colorectal liver metastases. // *Vonosanit Pregl.* – 2008. – Vol.65. - №2. – P.153–157.
111. Stoyanovic M., Jeremic M., Bogicevic A. The influence of surgical concept on results of liver resection. // *Asta. fac. Med. Naiss.* – 2004. - Vol. 21. - №4. – P. 44-47.
112. Sturgeon C., Helton W.S., Lamba A. et al. Early experience employing a linear hepatic parenchyma coagulation device. // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* - 2003. - Vol.10. - №1. - P. 81-86.
113. Tanaka K., Shimada H., Matsuo K. et al. Outcome after simultaneous colorectal and hepatic resection for colorectal cancer with synchronous metastases. // *Surgery.* – 2004. – Vol.136. - №3. - P.650–659
114. Taub R. Liver regeneration: from myth to mechanism. // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* – 2004. – Vol.5. - №10. – P. 836-847.
115. Tepel J., Klomp H.J., Habib N. et al. Modification of the liver resection technique with radiofrequency coagulation. // *Chirurg.* - 2004. - Vol.75. - № 1,- P.66-69.
116. Thelen A., Jonas S., Benckert C. et al. Simultaneous versus staged liver resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2007. – Vol.22. - №10. – P.1269–76.
117. 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. - Vol.25. - № 29. - P. 4575-4580.
118. Topp S.A., McClurken M., Lipson D., et al. Saline-linked surface radiofrequency ablation: factors affecting steam popping and depth of injury in the pig liver. // *Ann. Surg.* – 2004. - Vol.239. - №4 - P.518-527.
119. Turrini O., Viret F., Guiramand J. et al. Strategies for the treatment of synchronous liver metastasis. // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2007. – Vol.33. - №6. – P.735–740.

120. Weber S.M., Jarnagin W.R., DeMatteo R.P. Survival after resection of multiple hepatic colorectal metastases. // *Ann.Surg. Oncol.*- 2000. - Vol.7 - №9. - P.643-650.
121. Weber J.C., Bachellier P., Oussoultzoglou E. et al. Simultaneous resection of colorectal primary tumour and synchronous liver metastases. // *Br. J. Surg.* – 2003. - Vol.90. - №8. – P.956–62.
122. Weber J.C., Navarra G., Jiao L.R. et al. New technique for liver resection using heat coagulative necrosis. // *Ann. Surg.* - 2002. - Vol.236. - №5. - P. 560-563.
123. Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, et al. Factors influencing survival of patients undergoing hepatectomy for colorectal metastases. // *Br. J. Surg.* – 1999. – Vol.86.- №3. - P.332–337.
124. Yamamoto J., Saiura A., Koga R., et al. Surgical treatment for metastatic malignancies. Nonanatomical resection of liver metastasis: indications and outcomes. // *Int. J. Clin. Oncol.* - 2005. - Vol.10. - №2 - P.97-102.
125. Yao P., Morris D. Radiofrequency ablation-assisted liver resection: review of the literature and our experience. // *HPB (Oxford).* – 2006. – Vol.8. - №4. – P.248-254.
126. Zacharias T., Jaeck D., Oussoultzoglou E. et al. First and repeat resection of colorectal liver metastases in elderly patients. // *Ann. Surg.* – 2004. – Vol.240. - №5. – P. 858-865.
127. Zacharoulis D., Asopa V., Navarra G. et al. Hepatectomy using intraoperative ultrasound-guided radiofrequency ablation. // *Int. Surg.* - 2003. - Vol.88. - №2. - P.80-82.