

ПОНОМАРЕНКО АЛЕКСЕЙ АЛЕКСЕЕВИЧ

**СИНХРОННЫЕ МЕТАСТАЗЫ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ:
ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА И ПРОГНОЗ**

14.01.17. – Хирургия

14.01.12. – Онкология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор,

академик РАН

Шельгин Юрий Анатольевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Вишневский Владимир Александрович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, советник директора по хирургии

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН

Восканян Сергей Эдуардович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России, заместитель главного врача по хирургической помощи - руководитель Центра хирургии и трансплантологии

доктор медицинских наук, профессор

Сидоров Дмитрий Владимирович

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий абдоминальным хирургическим отделением

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « _____ » _____ 2020 г. в « _____ » часов на заседании диссертационного совета Д 208.021.01 на базе ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России по адресу: 123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, д. 2. С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» Минздрава России и на сайте www.new.gnck.ru Автореферат разослан « _____ » _____ 2020 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета,

доктор медицинских наук, Костарев Иван Васильевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Современной тенденцией в развитии хирургии рака различных локализаций является внедрение одноэтапных, мультивисцеральных операций. Одномоментные резекции и экстирпации двух и более органов, так называемые мультивисцеральные операции, становятся характерным явлением в клинической хирургии и онкологии. Условием их успешного тиражирования являются современные хирургические технологии, интраоперационное и послеоперационное ведение больных. В основе этой тенденции лежит необходимость одноэтапного радикального удаления всех опухолевых проявлений с наименьшим ущербом иммунобиологическому статусу больного, что в значительной степени обуславливает своевременную, эффективную адъювантную терапию и, как следствие, приемлемые отдалённые результаты (Li Y. et al., 2016; Silberhumer G. R. et al., 2016).

Хирургическое лечение является единственным методом, позволяющим существенно продлить жизнь больных с метастазами колоректального рака в печени. Современные критерии резектабельности метастазов колоректального рака в печени достаточно чётко определены и ограничены по сути лишь объемом паренхимы печени, остающейся после резекции органа (Araujo R. et al., 2013; de Jong M. C. et al., 2009; Pawlik T. M. et al., 2008). Техника оперирования на печени, толстой кишке и современное периоперационное ведение больных позволяют выполнять симультанные вмешательства с приемлемым уровнем осложнений (Пономаренко А. А. с соавт., 2017). Однако, в повсеместной практике симультанное удаление метастазов и первичной опухоли толстой кишки является редким. Прежде всего это обусловлено тем, что до сих пор превалирует мнение о нецелесообразности симультанных операций по причине высокого уровня осложнений и летальности. Особые сомнения в целесообразности и возможностях относительной безопасности оперирования высказываются в отношении симультанной резекции прямой кишки и обширной резекции печени. В этой связи, устоявшейся тактикой лечения больных раком толстой кишки с резектабельными метастазами в печени считается двухэтапная операция: на первом этапе – резекция кишки, на втором – резекция печени (Adam R. et al., 2012; Gruenberger T. et al., 2016; Siriwardena A. K. et al., 2016). Крайне сомнительными выглядят показания к двухэтапному хирургическому лечению, в котором на первом этапе производится резекция печени по поводу метастазов, а в дальнейшем операция на толстой кишке – так называемая методика «liver first».

Проведенный нами систематический обзор литературы и метаанализ показал: в настоящее время нет рандомизированных исследований, сравнивающих симультанные операции и этапное хирургическое лечение. Более того, все исследования носят ретроспективный характер за более чем 20-летний период времени, а в некоторых случаях для получения репрезентативной выборки объединялись несколько медицинских центров. В результате в мире к 2018 г. представлено всего 29 ретроспективных исследований, подвергнутых метаанализу (Пономаренко А. А. с соавт., 2017).

В настоящий момент не до конца изученными остаются ряд вопросов: безопасный объем симультанной операции у больных с синхронными метастазами КРР в печени, не изучены частота и структура осложнений, в том числе при локализации первичной опухоли в прямой кишке, остаётся неясным прогноз безрецидивной и общей выживаемости у больных с разной тактикой хирургического лечения.

Степень разработанности темы исследования

В метаанализе выявлено, что все публикации носят ретроспективный характер за 20-летний период. В некоторых случаях представлены совокупные данные нескольких учреждений. Во всех исследованиях метаанализа имеются смещения, обусловленные гетерогенностью групп. В частности, в группе этапного хирургического лечения больше больных с множественными, билобарными метастазами в печени. Показано, что выполнение симультанной операции в сочетании с экономной резекцией печени или у отобранных больных с обширной резекцией печени не приводит к увеличению частоты осложнений и летальности в сравнении с этапными хирургическими вмешательствами при одинаковой общей выживаемости. Но в группе этапных операций учтены только те больные, которым выполнен второй этап хирургического вмешательства – операция на печени. То есть в данном исследовании мы встречаем второе смещение, обусловленное отсутствием больных, которым не выполнен второй этап хирургического лечения по разным причинам, в том числе по причине перехода метастазов в печени в нерезектабельное состояние в процессе многокурсовой химиотерапии. Очевидно, что в этой ситуации симультанные операции могут нивелировать данный недостаток этапных операций. С накоплением опыта симультанных операций у больных с синхронными метастазами КРР происходит смещение в сторону более частого их выполнения, а в некоторых учреждениях они становятся операциями предпочтения [84]. Особо следует подчеркнуть, что в настоящее время нет клинических проспективных исследований, сравнивающих симультанные и этапные операции у больных с синхронными метастазами КРР в печени в составе комбинированного лечения. Таким образом, несмотря на изучение роли

симультанных операций, остаются сомнения в выборе безопасного объема симультанной операции у больных с синхронными метастазами КРР в печени, требуют изучения частота и структура осложнений, прежде всего при локализации опухоли в прямой кишке, представляется спорным прогноз выживаемости у больных с разной тактикой хирургического лечения.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения больных с синхронными резектабельными метастазами колоректального рака в печени.

Задачи исследования

1. Определить относительно безопасный объем симультанной операции по поводу синхронных резектабельных метастазов колоректального рака в печени. Дать сравнительную оценку переносимости больными обширных резекций печени, выполненных симультанно или поэтапно.
2. Провести сравнительную оценку объема кровопотери в зависимости от объема резекции печени и определить факторы прогноза кровопотери и послеоперационных осложнений при симультанном или этапном хирургическом лечении по поводу синхронных резектабельных метастазов колоректального рака в печени.
3. Изучить влияние экономных и обширных резекций печени на непосредственные результаты симультанной операции на печени и прямой кишке.
4. Сравнить продолжительность послеоперационного госпитального периода в зависимости от хирургической тактики и наличия послеоперационных осложнений.
5. Изучить факторы микроскопически нерадикальных резекций печени при симультанных и этапных операциях по поводу синхронных метастазов колоректального рака в печени.
6. Изучить безрецидивную и общую выживаемость больных с синхронными метастазами колоректального рака в печени в зависимости от хирургической тактики и выявить факторы прогноза.

Научная новизна

Определены критерии отбора пациентов для выполнения симультанных операций при колоректальном раке с синхронными метастазами в печени. Такими критериями являются: стандартная резекция ободочной/прямой кишки, резекция печени с удалением до 70% паренхимы печени, шкала ASA 1-2 степени.

Показано отсутствие увеличения объема кровопотери при симультанной операции в сравнении с этапным хирургическим лечением, как значимого фактора травматичности

вмешательства. При многофакторном анализе размер наибольшего метастаза более 2,1 см и приём Прингла более 27 минут являются независимыми факторами, связанными с повышенной кровопотерей.

Выполнение симультанных операций не увеличивает частоту осложнений и летальности в сравнении с этапным хирургическим лечением как при выполнении экономных, так и обширных резекций печени. Также показано, что при локализации опухоли в прямой кишке, как при выполнении симультанных экономных, так и симультанных обширных резекций печени, частота осложнений и летальность сопоставима с этапным хирургическим лечением.

Радикальность при симультанных операциях сопоставима с этапным хирургическим лечением. Ни один из исследованных клинико-патоморфологических факторов не был статистически значимо связан с частотой выполнения R1 операции.

При сопоставимых объемах резекции печени выполнение комбинированных и расширенных вмешательств на толстой кишке не увеличивает послеоперационный койко-день как при неосложненном, так и осложненном течении послеоперационного периода.

На основе прогностических факторов общей и безрецидивной выживаемости больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печени продемонстрированы более высокие показатели безрецидивной и общей выживаемости при выполнении симультанных операций в сравнении с этапным хирургическим лечением.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании разработанных критериев при колоректальном раке с синхронными метастазами в печени возможно безопасно выполнить симультанную операцию. Основных критериев три: возможность стандартной операции на толстой кишке, удаление до 70% паренхимы печени, значение шкалы ASA 1-2ст. Выполнение симультанных операций не увеличивает частоту осложнений и летальность, в том числе при резекции прямой кишки, в сравнении с этапными операциями. Также за одну операцию удаляются все проявления опухоли, что способствует лучшей выживаемости в сравнении с этапным хирургическим лечением.

Методология и методы исследования

Настоящая диссертационная работа выполнена в виде проспективного клинического одноцентрового исследования, в которое включено достаточное число клинических наблюдений. Установлено качественное и количественное соответствие результатов исследования с результатами, представленными в независимых источниках по теме

диссертации. В ходе исследования были использованы объективные методы инструментальной диагностики. Данные по больным вносились в специально разработанную информационную базу, сопряженную со статистической программой, с возможностью выгрузки данных для анализа. Для статистической обработки и интерпретации полученных данных были применены современные методики.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Показанием к симультанной операции при синхронных метастазах колоректального рака в печени является возможность выполнения стандартной резекции ободочной/прямой кишки и резекции печени с удалением до 70% её паренхимы и функциональным состоянием больного по шкале ASA 1-2 степени.
2. Симультанная операция не увеличивает объем кровопотери в сравнении с этапным хирургическим лечением. Основными факторами, связанными с объемом кровопотери, являются: размер наибольшего метастаза (более 2,1см) и продолжительность приема Прингла (более 27 минут).
3. Частота осложнений и летальности при выполнении симультанных операций не увеличивается в сравнении с этапным хирургическим лечением как при выполнении экономных, так и при выполнении обширных резекций печени. Также частота осложнений и летальности после симультанных операций сопоставима с таковыми после этапных операций при локализации опухоли в прямой кишке, как при выполнении экономных, так и обширных резекций печени.
4. Радикальность при симультанных вмешательствах сопоставима с этапным хирургическим лечением. Частота выполнения R1 операции статистически значимо не зависит от изученных клиничко-патоморфологических факторов.
5. При сопоставимых объемах резекции печени симультанное вмешательство на толстой кишке не увеличивает продолжительность послеоперационного периода в сравнении с этапным хирургическим лечением.
6. Симультанные операции по поводу колоректального рака с синхронными метастазами в печени при схожих прогностических факторах общей и безрецидивной выживаемости характеризуются более высокими показателями безрецидивной и общей выживаемости в сравнении с этапным хирургическим лечением.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность данных исследования подтверждается достаточным количеством пациентов, включенных в исследование, а также использованием современных методов исследования, соответствующих цели и задачам. Различия считались статистически

значимыми при значении $p < 0,05$. Выводы и практические рекомендации подкреплены данными, представленными в таблицах и рисунках, закономерно вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Результаты исследования доложены на научных отечественных и международных конференциях: VIII съезде онкологов России и Евразии (Казань, 2014); научно-практической конференции «Современные принципы диагностики и лечения злокачественных опухолей печени» (Красногорск, 2014); международном объединенном Конгрессе Ассоциации Колопроктологов России и первом ESCP/ECCO региональном мастер-классе (Москва, 2015); ученом совете ФГБУ «Государственного научного центра колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, 2015); XXI съезде Российского общества хирургов (Ростов-на-Дону, 2015); Всероссийской конференции с международным участием «Эволюция диагностики и лечения злокачественных новообразований» (Казань, 2016); 30-м Всемирном юбилейном Конгрессе Международной ассоциации хирургов, гастроэнтерологов и онкологов – IASGO (Москва, 2018).

Апробация диссертации состоялась на совместной научно-практической конференции с участием сотрудников отдела онкопроктологии и хирургического отделения онкологии и хирургии ободочной кишки ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России 30.05.2019, протокол №3.

Личный вклад автора

Автором выполнен обзор зарубежной и отечественной литературы по теме диссертации и оформлен в виде метаанализа. Проведена работа по сбору и статистическому анализу клинического материала. При участии и лично автором была проведена подготовка основных публикаций по выполненной работе на тему диссертации, представление презентаций по данному исследованию. Диссертантом разработан дизайн исследования и самостоятельно собрана и сформирована база данных больных; принято непосредственное участие в диагностике и комбинированном лечении пациентов с синхронными метастазами КРР в печени; освоена и внедрена симультанная операция в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России. Диссертантом самостоятельно проанализированы результаты исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации, оформлена диссертационная работа.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности

Область диссертационного исследования соответствует п. 2 («Разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний») паспорта специальности 14.01.17 – Хирургия и п.4 («Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии») паспорта специальности 14.01.12 – Онкология.

Реализация и внедрение полученных результатов в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую работу федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, городской клинической больницы № 24 департамента здравоохранения города Москвы и учебный процесс кафедры колопроктологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов докторских диссертаций из них 4 цитируемых в Scopus.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 294 страницах и состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего 11 отечественных и 112 зарубежных источников. В диссертации приведены 51 таблица и 109 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им А.Н. Рыжих» Минздрава России с января 2013 года по апрель 2017 года проведено проспективное клиническое нерандомизированное одноцентровое исследование. Предметом исследования были больные с резектабельным колоректальным раком и резектабельными синхронными метастазами в печени. В исследование включена только группа больных, у которых метастазы в печени выявлены на момент диагноза, поскольку именно у данных больных, наряду с неблагоприятным прогнозом, не решен вопрос о выборе оптимальной тактики лечения. Резектабельность определяли, как возможность R0 резекции ободочной /прямой кишки и печени по данным объективного обследования. Критерии резектабельности для метастазов в печени: отступ от метастаза до границы резекции ≥ 1 мм, остающийся объем неизменной паренхимы печени $\geq 30\%$. Критерии резектабельности для опухоли прямой кишки: латеральная

граница резекции ≥ 1 мм, дистальная граница резекции ≥ 2 см, при невозможности соблюдения дистальной границы выполнялась брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки.

В рамках радикального комбинированного лечения больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печени исследовали два хирургических подхода. Первый подход заключается в одномоментном удалении рака ободочной/прямой кишки и метастазов в печени (группа симультанных операций) с последующим проведением адъювантной химиотерапии. Второй подход заключался в удалении первичной опухоли ободочной/прямой кишки первым этапом, а удаление метастазов в печени – вторым этапом с проведением периоперационной химиотерапии относительно второго этапа хирургического лечения (группа этапного хирургического лечения) (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Дизайн исследования: больные с синхронными метастазами КРР в печени

Критерии включения в исследование:

1. Морфологически подтвержденный колоректальный рак.

2. Резектабельный рак ободочной/прямой кишки с синхронными резектабельными метастазами в печени.

Критерии невключения в исследование:

1. Нерезектабельный рак прямой/ободочной кишки.
2. Наличие печеночных и внепеченочных нерезектабельных метастазов.
3. Рецидив рака прямой/ободочной кишки.
4. Сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, не подлежащие коррекции или невозможность перевода их в компенсированное состояние.

В исследование включено 173 больных резектабельным колоректальным раком с синхронными резектабельными метастазами в печени. В группу симультанных операций вошло 129 больных, а в группу этапного хирургического лечения – 44 пациента. Данные группы проверены на однородность по клинико-морфологическим характеристикам. По полу, возрасту, локализации опухоли в толстой кишке, глубине инвазии, и частоте поражений регионарных лимфоузлов группы симультанных операций и этапного хирургического лечения являются однородными. По числу и размеру метастазов в печени группы неоднородны с преобладанием множественных метастазов с большим размером в группе этапного хирургического лечения. В связи с этим группы сравнения приведены к однородности при их сравнении в зависимости от объема резекции печени (Таблица 1).

Таблица 1– Характеристика больных

| Признак | Симультанные n=129 | Этапные n=44 | p |
|---------------------|-----------------------|--------------------|------|
| Возраст * | 59 (50;66) (30-78) | 57 (48;64) (32-74) | 0,22 |
| Пол | | | |
| Мужской | 68 (53 %) | 23 (52 %) | 0,9 |
| Женский | 61 (47 %) | 21 (44 %) | |
| Локализация опухоли | | | |
| Ободочная | 52 (40 %) | 14 (32 %) | 0,47 |
| Прямая | 77 (60 %) | 30 (68 %) | |
| pT | | | |
| 1-2 | 8 (6 %) | 0 | 0,2 |
| 3-4 | 121 (94 %) | 44 (100 %) | |
| pN | | | |
| 0 | 21 (16 %) | 12 (27 %) | 0,17 |
| | 108 (84 %) | 32 (73 %) | |

| | | | |
|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------|--------|
| 1-2 | | | |
| Доли | | | |
| Правая | 47 (36%) | 9(20%) | 0,0001 |
| Левая | 32(25%) | 2(5%) | |
| Билобарное | 50(39%) | 33(75%) | |
| Число метастазов в печени | 2 (1;3) (1-20) | 3,5 (2;6) (1-20) | |
| Солитарный | 58 (45 %) | 10 (23 %) | 0,0002 |
| Единичные | 51 (39 %) | 12 (27 %) | |
| Множественные | 20 (16 %) | 22 (50 %) | |
| Размер наибольшего очага* | 2,2 (1,5;3,3)(0,5-10) | 3,2 (1,5;5,2)(0,8-13) | |
| <5 см | 111 (86 %) | 31 (70 %) | 0,036 |
| ≥5 см | 18 (14 %) | 13 (30 %) | |
| Уровень РЭА нг/мл* | 7 (3;22)(0,1-2630) | 7 (3;31)(0,5-1001) | 0,7 |
| Уровень СА 19,9 Ед/мл* | 12 (4;24)(0-1278) | 13 (3;32)(0-1400) | 0,8 |
| При экономных резекциях печени | | | |
| Число метастазов* | 1 (1;2) (1-20) | 2 (1;5) (1-20) | 0,02 |
| Размер наибольшего метастаза* | 2 (1,2;3) (0,5-6) | 2 (1,3;2,5)(0,8-8) | 0,7 |
| При обширных резекциях печени | | | |
| Число метастазов* | 2 (1;4) (1-14) | 4 (2;7) (1-20) | 0,07 |
| Размер наибольшего метастаза* | 4,5 (3;6,5) (2-10) | 4,3 (3;6) (1,3-13) | 0,9 |

* - Медиана (Q25% : Q75%) (min-max)

Результаты исследования и их обсуждение

В группе симультанных операций из 129 больных адьювантная химиотерапия проведена у 117 (91%). В группе этапного хирургического лечения из 44 больных химиотерапия перед печеночным этапом проведена у 35/44 (80%), оставшимся 9/44 (20%) больным выполнен второй этап – резекция печени без неоадьювантной химиотерапии. Завершенность периоперационной химиотерапии составила 66% (29/44). Учитывая тот факт, что адьювантная химиотерапия была полностью проведена у 7/9 больных без неоадьювантной химиотерапии, то суммарно с периоперационной химиотерапией завершенность лекарственного лечения составила 82% (36/44). Таким образом, завершенность лекарственного лечения в группе этапного хирургического лечения в сравнении с группой

симультанных операций статистически значимо не различалась. Частичный ответ опухоли на проведение неoadьювантной химиотерапии, согласно шкале RECIST, наблюдали у 8/35 (23%) пациентов, стабилизацию – у 20/35 (57%), прогрессирование – у 7/35 (20%). У всех больных с прогрессированием во время химиотерапии, удалось выполнить резекции печени. Проведенный ROC-анализ не выявил влияния проведения химиотерапии и ответа опухоли на частоту выполнения R1 резекции печени (Площадь под ROC кривой 0,51, $p=0,86$). Адьювантную химиотерапию в группе симультанных операций начинали проводить через 1,4 (1:1,6) месяца, а в группе этапного хирургического лечения – через 1,5 (1,1: 1,9) месяца, $p=0,8$. Наличие осложнений препятствовало проведению химиотерапии в группе симультанных операций у 6/129 (5%) больных, а в группе этапного хирургического лечения – у 6/44 (14%). В остальных случаях сроки проведения химиотерапии укладывались в 2 месяца после операции. Несмотря на то, что в группе этапного хирургического лечения сроки начала адьювантной химиотерапии статистически значимо удлинились, они также укладывались в 2 месяца после операции.

Объем кровопотери в группе этапного хирургического лечения был статистически значимо выше в сравнении с симультанными операциями за счет большего числа больных с обширными резекциями печени (Таблица 2).

Таблица 2 – Объем кровопотери в группе симультанных операций и этапного хирургического лечения

| Операции | Кровопотеря (мл) Медиана (квартили) (мин;макс) | | p |
|-----------|---|-----------------------------|--------|
| | Симультанные n=129 | Этапные n=44 | |
| Экономные | 200(100;350) (0;1200) | 250(100;375) (0;900) | 1,0 |
| Обширные | 400(230;700) (100;1800) | 800(400;1500) (100;3070) | 0,001 |
| Всего | 300(150;400) (0;1800) | 500(200;1000) (0;3070) | 0,0008 |

Частота и длительность применения приёма Прингла с целью профилактики больших объемов кровопотери статистически не различалась между группами. Данные различия отсутствовали как при экономных резекциях, так и при обширных резекциях печени. Эффективность данного маневра сложно продемонстрировать по причине невозможности отказаться от него в процессе или при угрозе массивного кровотечения. Объем кровопотери свыше 250 мл связан с увеличением частоты осложнений, $p=0,007$. Среди всех факторов при однофакторном анализе размер наибольшего метастаза в печени $>2,1$ см,

множественные метастазы в печени, билобарное поражение печени, обширные резекции печени, этапное хирургическое лечение, факт применения и длительность приёма Прингла, проведение неoadьювантной химиотерапии увеличивают шанс кровопотери. При многофакторном анализе только размер наибольшего метастаза в печени $>2,1$ см и продолжительность приёма Прингла более 27 минут являются независимыми прогностическими факторами кровопотери (Таблица 3).

Таблица 3 – Факторы, связанные с повышенным объемом интраоперационной кровопотери

| Фактор | Анализ | | | |
|--|-------------------------------------|---------------|-------------------|--------|
| | Однофакторный | | Многофакторный | |
| | ОШ (95%ДИ) | P | ОШ (95%ДИ) | P |
| Размер наибольшего метастаза в печени (см): <5 ≥5 | 1 3,5 (1,4-8,7) | 0,006 | | |
| Размер наибольшего метастаза в печени (см): ≤2,1 >2,1 | 1 4,8 (2,5-9,3) | 0,00002 | 1 5,4 (2,2-13) | 0,0001 |
| Число метастазов в печени: Солитарный Единичные Множественные | 1 1,7 (0,8-3,3) 3,4 (1,4-7,7) | 0,14 0,003 | | |
| Число метастазов в печени: ≤3 >3 | 1 2,6 (1,2-5,6) | 0,01 | | |
| Поражение долей печени: Монолобарное Билобарное | 1 2,1 (1,2-3,9) | 0,01 | | |
| Резекции печени: Экономные резекции Обширные резекции | 1 4,9 (2,4-10) | 0,0000 | | |
| Резекция толстой кишки: Правая половина ободочной кишки Левая половина ободочной кишки Прямая кишка | 0,2(0,01-2,6) 0,3(0,03-2,5) 1 | 0,2 0,25 | | |
| Тип операции: Симультанные операции Этапное хирургическое лечение | 1 2,9 (1,4-6) | 0,005 | | |

| | | | | |
|-----------------------------|------------------|-------|-----------------|------|
| Pringle –маневр | | | | |
| Нет | 1 | | | |
| Да | 2(0,96-4,1) | 0,06 | | |
| Продолжительность | 1,03 (1,01-1,05) | 0,003 | 1,03(1,003-1,1) | 0,02 |
| Неoadьювантная химиотерапия | | | | |
| Не проводили | 1 | 0,003 | | |
| Проводили | 2,5 (1,1-5,6) | | | |

Летальность в группе симультанных операций составила 1% (1/129) случай и была сопоставима с группой этапного хирургического лечения – 2% (1/44), $p=0,98$ (Таблица 4). Причиной летального исхода в группе симультанных операций было транспаренхиматозное лигирование правой и средней печеночных вен при резекции 7-8 сегментов печени с развитием внутripеченочного тромбоза в бассейне указанных вен с присоединением полиорганной недостаточности с преобладанием печеночной недостаточности. В группе этапного хирургического лечения отмечен летальный исход после выполнения правосторонней гемигепатэктомии с резекцией контрлатеральной доли печени с развитием сепсиса и полиорганной недостаточности. Частота осложнений в группе симультанных операций составила 40/129 (31%) случаев, а в группе этапного хирургического лечения – 23/44 (52%), $p=0,02$. Однако, в структуре осложнений статистической разницы в частоте отдельных осложнений не выявлено, в том числе и для ведущих осложнений: печеночной недостаточности, абсцессов в зоне резекции, желчных свищей и несостоятельности кишечного анастомоза.

Таблица 4 – Летальность, частота и структура осложнений

| Характер и тяжесть осложнений | Всего | | |
|-----------------------------------|-----------------------|-----------------|------|
| | Симультанные n=129 | Этапные n=44 | p |
| Летальность | 1 (1%) | 1(2%) | 0,98 |
| Частота осложнений | 40(31%) | 23(52%) | 0,02 |
| Астения | 1 (1%) | 1(2%) | 0,98 |
| Лихорадка | 8(6%) | 4(9%) | 0,76 |
| Антибиотикоассоциированная диарея | 7(5%) | 5(11%) | 0,56 |
| Лимфорея | 1(1%) | 2(5%) | 0,32 |
| Желчный свищ | 4(3%) | 5(11%) | 0,35 |
| Тромбоз воротной вены | 1(1%) | - | 0,58 |
| Печеночная недостаточность | 2(2%) | 3(7%) | 0,2 |
| Почечная недостаточность | 1(1%) | 1(2%) | 0,98 |
| Правосторонний гидроторакс | 7(5%) | 1(2%) | 0,65 |

| | | | |
|------------------------------|--------|--------|------|
| Билома | 2(2%) | - | 0,98 |
| Абсцесс | 10(8%) | 3 (7%) | 0,83 |
| Асцит | 1(1%) | - | 0,58 |
| Парастомальный абсцесс | 1(1%) | - | 0,58 |
| Гематома | 4(3%) | 2(5%) | 0,97 |
| Несостоятельность анастомоза | 3(2%) | - | 1,0 |
| Атония мочевого пузыря | 3(2%) | - | 0,72 |
| Эвентрация | 1(1%) | 1(2%) | 0,98 |
| Сепсис | 1(1%) | 1(2%) | 0,98 |
| Полиорганная недостаточность | - | 1(2%) | 0,58 |
| Спаечная непроходимость | - | 1(2%) | 0,58 |

Факторы, увеличивающие вероятность развития осложнений: возраст ≤ 61 года, ОШ 3,6 (1,8-7,3), $p=0,00003$; локализация опухоли в прямой кишке, ОШ 2,0 (1,1-3,9), $p=0,04$; наибольший размер метастаза $> 2,1$ см, ОШ 2,7 (1,4-5,2), $p=0,002$; число метастазов в печени >1 , ОШ 2,6 (1,3-5,2), $p=0,005$; билобарное поражение печени, ОШ 2,7 (1,4-5,1), $p=0,002$; уровень РЭА, ОШ 1,006 (1,001-1,012), $p=0,017$; обширные резекции печени, ОШ 2,1 (1,1-4), $p=0,03$; этапное хирургическое лечение, ОШ 2,4 (1,2-4,9), $p=0,01$; кровопотеря, ОШ 1,001 (1,000-1,002), $p=0,01$; применение приёма Прингла, ОШ 2,2 (1,1-4,6), $p=0,04$; продолжительность маневра Прингла, ОШ 1,02 (1,00-1,04), $p=0,02$. При многофакторном анализе возраст ≤ 61 года, локализация опухоли в прямой кишке, размер наибольшего метастаза в печени $\geq 2,1$ см, этапное хирургическое лечение являются независимыми прогностическими факторами, связанными с увеличением вероятности развития осложнений. При возрасте ≤ 61 года вероятность развития послеоперационных осложнений в 3,9 (1,4-11) раза выше в сравнении с возрастом более 61 года, $p=0,01$. При локализации опухоли в прямой кишке вероятность развития осложнений в 4,6 (1,6-13) раза выше по сравнению с её расположением в ободочной кишке. Размер метастаза более 2,1 см в 8,7 (2,9-26) раза увеличивает вероятность развития послеоперационных осложнений, по сравнению с размером $\leq 2,1$ см, $p=0,001$. Этапное хирургическое лечение увеличивает вероятность частоты осложнений в 4,1 (1,4-12) раза, по сравнению с симультанными операциями, $p=0,01$. Учитывая тот факт, что частота осложнений выше при обширных резекциях печени, проведен отдельный анализ летальности, частоты и структуры осложнений для обширных резекций печени. Летальности в группе симультанных обширных операций не было, а в группе этапного хирургического лечения она составила 4% (1/28), $p=1,0$ (Таблица 5). Частота осложнений была сопоставима в группе симультанных операций и этапного

хирургического лечения и составила 46% (13/28) и 50% (14/28), $p=1,0$. В структуре осложнений статистической разницы в частоте отдельных осложнений не получено, в том числе и для ведущих осложнений: печеночной недостаточности, абсцессов в зоне резекции, желчных свищей и несостоятельности анастомоза.

Таблица 5 – Летальность, частота и структура осложнений при обширных резекциях печени, выполненных симультанно с вмешательством на толстой кишке и этапно

| Характер осложнений | Обширные резекции | | |
|-----------------------------------|----------------------|-----------------|------|
| | Симультанные n=28 | Этапные n=28 | p |
| Летальность | 0 | 1(4%) | 1,0 |
| Частота осложнений | 13(46%) | 14(50%) | 1,0 |
| Астения | 1 (4%) | 1(4%) | 1,0 |
| Лихорадка | 3(11%) | 2(7%) | 1,0 |
| Антибиотикоассоциированная диарея | 4(14%) | 1(4%) | 0,3 |
| Лимфорея | 1(4%) | 2(7%) | 1,0 |
| Желчный свищ | 3(11%) | 4(14%) | 1,0 |
| Тромбоз воротной вены | 1(4%) | - | 1,0 |
| Печеночная недостаточность | 1(4%) | 3(11%) | 0,6 |
| Почечная недостаточность | | 1(4%) | 1,0 |
| Правосторонний гидроторакс | 4(14%) | 1(4%) | 0,4 |
| Билома | 1(4%) | - | 1,0 |
| Абсцесс | 2 (7%) | | 0,47 |
| Парастомальный абсцесс | 1(4%) | - | 1,0 |
| Гематома | - | 2(7%) | 0,5 |
| Несостоятельность анастомоза | 2(7%) | - | 0,5 |
| Атония мочевого пузыря | 2(7%) | - | 0,5 |
| Эвентрация | | 1(4%) | 1,0 |
| Сепсис | | 1(4%) | 1,0 |
| Полиорганная недостаточность | - | 1(4%) | 0,97 |

При однофакторном анализе, такие факторы как возраст, пол, глубина инвазии (T1-2, T3-4), поражение регионарных лимфоузлов при расположении опухоли в прямой/ободочной кишке (N0, N+), уровень РЭА и СА 19,9, размер наибольшего метастаза в печени ($\leq 2,1$, $> 2,1$ см), число метастазов (солитарный, единичные, множественные), поражение долей печени, объем резекции кишки (правой половины, левой половины, прямой кишки), хирургическая тактика (симультанные операции, этапное хирургическое лечение), объём кровопотери, маневр Прингла, проведение неоадьювантной химиотерапии не оказывали влияние на частоту осложнений. Таким образом, при наличии однородных групп по объему

резекции печени летальность, частота и структура осложнений являются одинаковыми при выполнении симультанных операций и этапного хирургического лечения (Таблица 6).

Таблица 6 – Факторы, ассоциированные с частотой осложнений при обширных резекциях печени

| Фактор | Анализ | |
|---|--------------------|------|
| | Однофакторный | |
| | ОШ (95%ДИ) | P |
| Возраст | 0,97 (0,92-1,02) | 0,17 |
| Пол: | | |
| Мужской | 0,6 (0,3-1,1) | 0,1 |
| Женский | 1 | |
| Локализация опухоли: | | |
| Ободочная | 1 | 0,07 |
| Прямая | 3,1 (0,9-10) | |
| T: | | |
| 1-2 | 1 | 0,5 |
| 3-4 | 0,5 (0,04-5) | |
| N: | | |
| 0 | 1 | 0,9 |
| + | 0,9 (0,2-5) | |
| Размер наибольшего метастаза в печени (см): | | |
| ≤2,1 | 1 | 0,8 |
| >2,1 | 1,2 (0,3-4,3) | |
| Число метастазов в печени: | | |
| Солидарный | 1 | 0,3 |
| Единичные | 2,2 (0,5-9,7) | |
| Множественные | 1 (0,3-4,1) | |
| Число метастазов в печени | | |
| 1 | 1 | 0,6 |
| >1 | 1,4 (0,4-5,1) | |
| Поражение долей печени: | | |
| Правая | 1,1 (0,18-5,9) | 0,9 |
| Левая | 0,9 (0,3-3,2) | 0,8 |
| Билобарное | 1 | |
| Поражение долей печени: | | |
| Монолобарное | 1 | 0,9 |
| Билобарное | 1,1 (0,3-3,2) | |
| РЭА | 1,005 (0,99-1,013) | 0,27 |
| СА 19,9 | 1,001(0,99- 1,003) | 0,6 |
| Резекции толстой кишки: | | |
| Резекция правой половины | 0,5 (0,01-20) | 0,71 |

| | | |
|--|---------------------------------------|------------|
| Резекция левой половины Резекция прямой кишки | 0,2 (0,01-2,4) 1 | 0,2 |
| Хирургическая тактика: Симультанные операции Этапное хирургическое лечение | 1 1,2 (0,4-3,2) | 0,8 |
| Кровопотеря (мл) | 1,001(0,99 1,001) | 0,4 |
| Pringle –маневр: Нет Да Продолжительность | 1 1,1(0,3-3,6) 1,01 (0,98-1,03) | 0,9 0,4 |
| Неoadьювантная химиотерапия: Не проводили Проводили | 1 0,7 (0,2-2,1) | 0,5 |

В связи с тем, что частота осложнений выше при локализации опухоли в прямой кишке с синхронными метастазами в печени, в сравнении с её расположением в ободочной кишке, проведено отдельное сравнение операций на прямой кишке при двух вариантах хирургической тактики: симультанная операция и этапное хирургическое лечение. Летальность в группе симультанных операций составила 1/77 (1%) случай, а группе этапного хирургического лечения – 1/30 (3%) и статистически не различалась, $p=0,48$. Частота осложнений была статистически значимо выше в группе этапного хирургического лечения в сравнении с группой симультанных операций и составила 19/30 (63%) и 26/77 (34%), $p=0,01$. В структуре осложнений статистической разницы не получено. В связи с более высокой частотой послеоперационных осложнений при резекции прямой кишки в группе этапного хирургического лечения проведен анализ по отдельности для обширных и экономных резекций печени (Таблица 7, 8). При выполнении резекции прямой кишки как с экономными, так и с обширными резекциями печени статистической разницы в летальности, частоте и структуре послеоперационных осложнений между группой симультанных операций и этапного хирургического лечения не получено.

Таблица 7 – Летальность, частота и структура осложнений при резекциях прямой кишки в сочетании с экономными резекциями печени

| Характер и тяжесть осложнений | Экономные резекции печени | | |
|-----------------------------------|---------------------------|-----------------|------|
| | Симультанные n=55 | Этапные n=13 | p |
| Летальность | 1 (2%) | 0 | 0,4 |
| Частота осложнений | 15(27%) | 8(62%) | 0,04 |
| Астения | - | - | - |
| Лихорадка | 3(6%) | 2(15%) | 0,5 |
| Антибиотикоассоциированная диарея | 3(6%) | 3(23%) | 0,14 |
| Лимфорея | - | - | - |
| Желчный свищ | - | - | - |
| Печеночная недостаточность | 1(2%) | - | 0,4 |
| Почечная недостаточность | 1(2%) | - | 0,4 |
| Правосторонний гидроторакс | 1(2%) | - | 0,4 |
| Абсцесс | 3(6%) | 3 (23%) | 0,14 |
| Несостоятельность анастомоза | 1(2%) | - | 0,4 |
| Атония мочевого пузыря | 1(2%) | - | 0,4 |
| Спаечная непроходимость | - | 1(8%) | 0,4 |

Таблица 8 – Летальность, частота и структура осложнений синхронных и этапных хирургических вмешательств по поводу рака прямой кишки с метастазами в печени

| Характер осложнений | Обширные резекции печени | | |
|-----------------------------------|--------------------------|-----------------|------|
| | Симультанные n=22 | Этапные n=17 | p |
| Летальность | 0 | 1(6%) | 0,9 |
| Частота осложнений | 11(50%) | 11(64%) | 0,55 |
| Астения | 1 (5%) | - | 0,9 |
| Лихорадка | 3(14%) | 2(12%) | 0,8 |
| Антибиотикоассоциированная диарея | 4(17%) | - | 0,2 |
| Лимфорея | - | 2(12%) | 0,4 |
| Желчный свищ | 2(9%) | 3(18%) | 0,8 |
| Тромбоз воротной вены | 1(5%) | - | 0,9 |
| Печеночная недостаточность | 1(5%) | 2(12%) | 0,9 |
| Почечная недостаточность | | 1(6%) | 0,9 |
| Правосторонний гидроторакс | 3(14%) | 1(6%) | 0,8 |
| Абсцесс | 2 (9%) | - | 0,6 |
| Парастомальный абсцесс | 1(5%) | - | 0,9 |
| Гематома | - | 2(12%) | 0,3 |
| Несостоятельность анастомоза | 2(9%) | - | 0,6 |
| Атония мочевого пузыря | 2(9%) | - | 0,6 |

| | | | |
|------------|---|-------|-----|
| Эвентрация | - | 1(6%) | 0,9 |
| Сепсис | - | 1(6%) | 0,9 |

При многофакторном анализе у больных раком прямой кишки с синхронными метастазами в печени возраст ≤ 61 года, женский пол, размер наибольшего метастаза в печени $\geq 2,1$ см, объём кровопотери являются независимыми прогностическими факторами, связанными с увеличением вероятности послеоперационных осложнений. При возрасте ≤ 61 года вероятность развития осложнения в 5 (1,5-17) раз выше в сравнении с возрастом более 61 года, $p=0,009$. Женский пол увеличивает вероятность развития осложнений в 4,5 (1,3-15) раза в сравнении с мужским полом. Размер метастаза более 2,1 см в 6,3 (1,9-20) раза увеличивает вероятность развития осложнений по сравнению с размером $\leq 2,1$ см, $p=0,002$. С увеличением объема кровопотери возрастает вероятность развития осложнений – ОШ 1,001 (1,000001-1,003), $p=0,04$.

Общий койко-день в группе симультанных операций составил 14 (12:21) дней и был полностью сопоставим со вторым этапом (резекция печени) в группе этапного хирургического лечения – 14,5 (12:21), $p=0,7$.

Проведен анализ факторов распространенности метастазов в печени и объема операции среди всех пациентов, увеличивающих частоту R1 резекции печени (Таблица 9). Частота R1 резекции в группе симультанных операций составила 17/129 (13%) случаев, а в группе этапного хирургического лечения – 8/44 (18%), $p=0,6$. Ни один из представленных факторов не оказал влияния на частоту выполнения R1 резекции печени.

Таблица 9 – Факторы, связанные с частотой выполнения R1 резекции печени

| Фактор | Анализ | |
|---|---------------|-----|
| | Однофакторный | |
| | ОШ (95%ДИ) | p |
| Размер наибольшего метастаза в печени (см): | | |
| < 5 | 1 | |
| ≥ 5 | 1,2 (0,4-3,4) | 0,8 |
| Размер наибольшего метастаза в печени (см): | | |
| $\leq 2,1$ | 1 | |
| $> 2,1$ | 0,9 (0,4-2,1) | 0,8 |

| | | |
|--|--------------------------------------|-------------|
| Число метастазов в печени: Солитарный Единичные Множественные | 1 0,5 (0,2-1,6) 1,2 (0, 5-3,3) | 0,3 0,17 |
| Поражение долей печени: Правая Левая Билобарное | 1,8 (0,5-6,3) 1 1 (0,3-3,5) | 0,3 0,9 |
| Резекции печени: Экономные Обширные | 1 0,9 (0,4-2,4) | 0,9 |
| Хирургическая тактика: Симультанные операции Этапное хирургическое лечение | 1 1,4 (0,6-3,7) | 0,4 |
| Pringle –маневр: Нет Да Продолжительность | 1 1,5(0,5-4,1) 1 (0,97-1,02) | 0,4 0,9 |
| Неoadъювантная химиотерапия: Не проводили Проводили | 1 1(0,3-2,8) | 0,97 |

Среди всех больных с синхронными метастазами колоректального рака в печени медиана общей выживаемости составила 41 месяц, а медиана безрецидивной выживаемости – 16 месяцев (Рисунок 2).

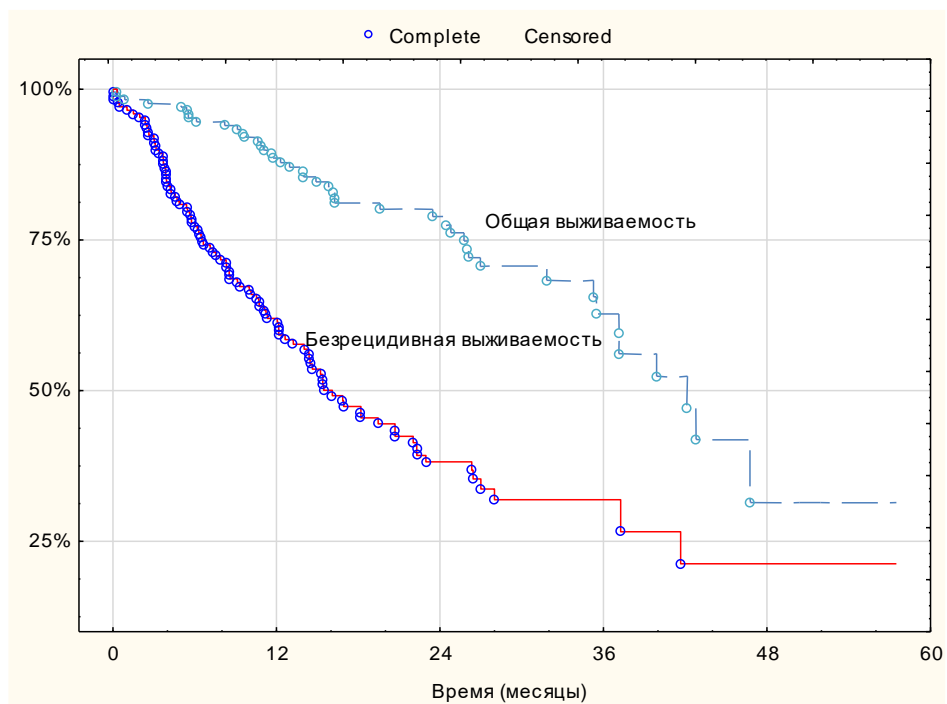


Рисунок 2 – Общая и безрецидивная выживаемость больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печени

При однофакторном Соx-регрессионном анализе число метастатически пораженных регионарных лимфоузлов, число метастазов в печени (солитарный, единичные, множественные), поражение долей печени (правая, левая, билобарное), объем резекции печени (экономная, обширная), этапность хирургического лечения (симультанные операции, этапное хирургическое лечение), послеоперационные осложнения (наличие, отсутствие), завершенность комбинированного лечения (при симультанной операции и при этапном хирургическом лечении) влияли на безрецидивную выживаемость.

При многофакторном Соx-регрессионном анализе поражение регионарных лимфоузлов (≤ 7 и >7), число метастазов в печени (≤ 3 , >3), хирургическая тактика (симультанные операции, этапное хирургическое лечение), послеоперационные осложнения (наличие, отсутствие) являются независимыми прогностическими факторами безрецидивной выживаемости. Относительный риск развития рецидива при метастатическом поражении более 7 регионарных лимфоузлов в 2,2 раза выше относительно поражения 7 и менее узлов, для числа метастазов в печени более 3 в 1,7 раза выше относительно 3 и менее, при этапном хирургическом лечении в 2,1 раза выше в сравнении с симультанными операциями и при наличии послеоперационных осложнений в 1,7 раза выше по сравнению с пациентами без послеоперационных осложнений (Таблица 10).

Таблица 10 – Многофакторный анализ безрецидивной выживаемости

| Показатели | Значения n=173 ОР(ДИ 95%) | P |
|--|------------------------------|-------|
| Число метастатических регионарных лимф. узлов: ≤ 7 >7 | 2,2 (1,3-3,8) | 0,002 |
| Число метастазов в печени: ≤ 3 >3 | 1,7(1-3) | 0,05 |
| Хирургическая тактика: Симультанные Этапные | 2,1(1,3-3,5) | 0,003 |
| Послеоперационные осложнения: Есть Нет | 1,7 (1,1-2,7) | 0,02 |

Медиана безрецидивной выживаемости при выполнении симультанных операций составила 23 (9;n|д) месяца, а при выполнении этапного хирургического лечения – 8 (4;15) месяцев, $p=0,00002$ (Рисунок 3).

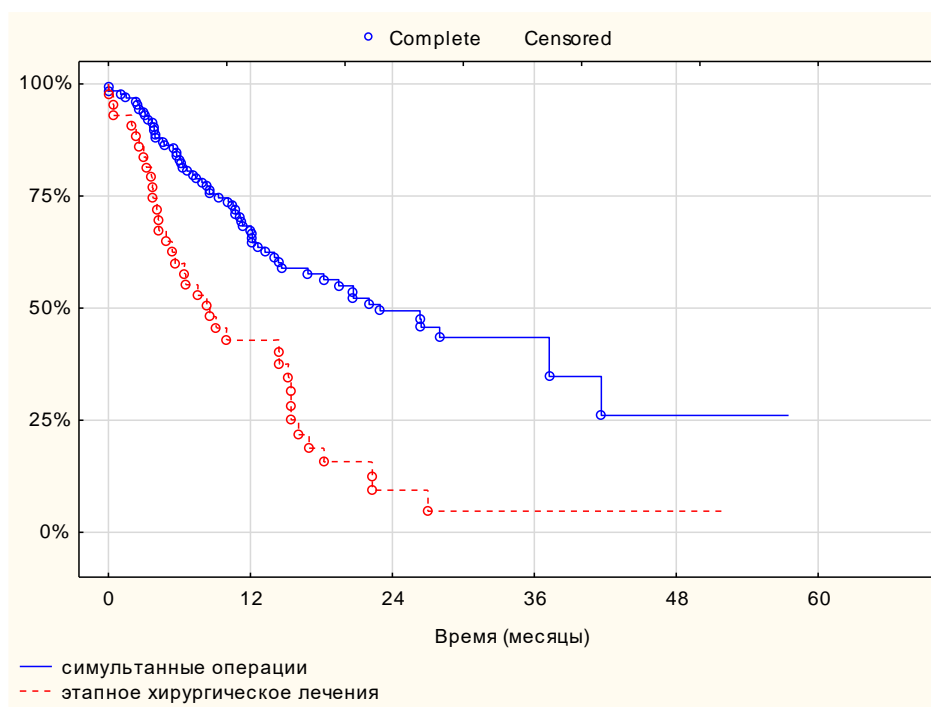


Рисунок 3 – Безрецидивная выживаемость больных КРР с синхронными метастазами в печени в зависимости от хирургической тактики

При относительно благоприятных факторах прогноза медиана безрецидивной выживаемости выше в группе симультанных операций и составляет 25-29 месяцев, а в группе этапного хирургического лечения – 8-15 месяцев. Данные различия носят статистически значимый характер (Таблица 11). При неблагоприятных факторах прогноза медиана безрецидивной выживаемости также больше в группе симультанных операций и составляет 11-20 месяцев в отличие от группы этапного хирургического лечения – 4-8 месяцев и данные различия также носят статистически значимый характер.

Таблица 11 – Безрецидивная выживаемость больных с синхронными метастазами КРР в печени в группе симультанных операций и этапного хирургического лечения в зависимости от факторов прогноза

| Фактор | Безрецидивная выживаемость (%) | | | | p |
|------------------------------|--------------------------------|-------|-------|------------------|--------|
| | 1-лет | 3-лет | 5-лет | Медиана (месяцы) | |
| ≤7 метастатических рег. л/у: | | | | | |
| Симультанные | 70±5 | 29±12 | 14±11 | 25 | 0,0002 |
| Этапные | 50±9 | 0 | 0 | 10 | |
| ≤7 метастатических рег. л/у: | | | | | |
| Симультанные | 49±11 | 35±11 | н д | 12 | 0,02 |
| Этапные | 50±10 | - | - | 10 | |
| Число мтс в печени ≤3: | | | | | |
| Симультанные | 69±4 | 37±9 | 27±10 | 26 | 0,01 |
| Этапные | 56±11 | 10±8 | н д | 14 | |

| | | | | | |
|------------------------|-------|-------|-------|----|--------|
| Число мтс в печени >3: | | | | | |
| Симультанные | 58±11 | 22±10 | н д | 14 | 0,04 |
| Этапные | 31±9 | - | - | 6 | |
| Хирургическая тактика: | | | | | |
| Симультанные | 67±4 | 34±8 | 25±9 | 22 | 0,0008 |
| Этапные | 43±7 | 5±4 | н д | 8 | |
| Без осложнений: | | | | | |
| Симультанные | 76±5 | 36±15 | 18±15 | 29 | 0,005 |
| Этапные | 39±11 | 13±8 | 13±8 | 8 | |
| Наличие осложнений: | | | | | |
| Симультанные | 48±8 | 16±8 | 16±8 | 11 | 0,13 |
| Этапные | 41±10 | - | - | 8 | |

При однофакторном Соx-регрессионном анализе число метастатически пораженных регионарных лимфоузлов, число метастазов в печени (солитарный, единичные, множественные), поражение долей печени (правая, левая, билобарное), уровень СА-19,9, завершенность комбинированного лечения (при симультанной операции и при этапном хирургическом лечении) статистически значимо влияли на общую выживаемость.

При многофакторном Соx-регрессионном анализе поражение регионарных лимфоузлов (4 и менее и более 4), число метастазов в печени (3 и менее, более 3), размер наибольшего метастаза в печени (<5см, ≥5см), уровень СА-19,9 (норма, выше нормы) являются независимыми прогностическими факторами общей выживаемости (Таблица 12). Относительный риск наступления летального исхода при числе метастазов в печени более 3 в 2,1 раза выше относительно 3 и менее, при размере наибольшего метастаза в печени ≥ 5см в 2,1 раза выше относительно размера метастаза < 5см, при уровне СА-19,9 выше нормы в 3,1 раза риск смерти выше относительно нормальных значений указанного маркера, при числе регионарных метастатических лимфоузлов кишки >4 на 47% больше относительно числа регионарных метастатических лимфоузлов ≤4.

Таблица 12 – Многофакторный анализ общей выживаемости

| Показатели | Значения n=173 ОР(ДИ 95%) | p |
|---|------------------------------|-------|
| Число метастатических регионарных лимфоузлов: ≤4 >4 | 0,53 (0,28-0,99) | 0,046 |
| Число метастазов в печени: ≤3 >3 | 2,1(1-4,3) | 0,049 |
| Размер наибольшего метастаза в печени (см): | | |

| | | |
|-------------------------|---------------|-------|
| <5 | 2,1(0,98-4,3) | 0,055 |
| ≥5 | | |
| СА-19,9 Ед/мл: норма | 3,1 (1,4-6,8) | 0,005 |
| выше нормы | | |

Медиана общей выживаемости при этапном хирургическом лечении оказалась меньше в сравнении с медианой в группе симультанной операции и составила: 33 (16;46) месяца и 40 (28;н\д) месяцев, соответственно, $p=0,02$ (Рисунок 4).

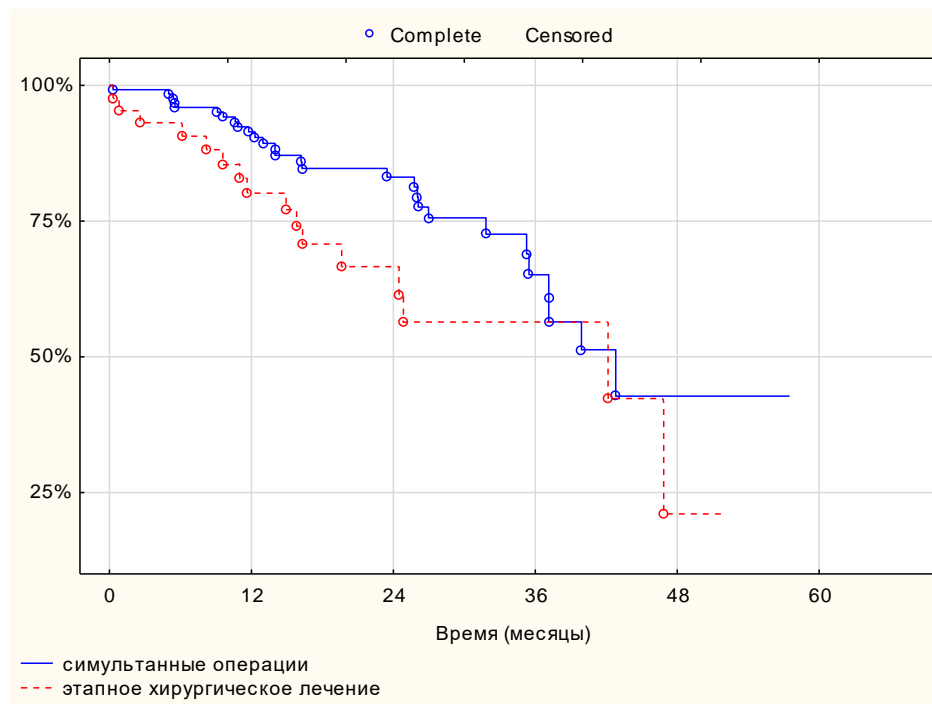


Рисунок 4 – Общая выживаемость больных КРР с синхронными метастазами в печени в зависимости от вида хирургической тактики

Общая выживаемость в группе симультанных операций в сравнении с этапным хирургическим лечением выше при следующих факторах: число регионарных лимфоузлов ≤ 4 , нормальный уровень СА 19-9, размер наибольшего метастаза ≥ 5 см (Таблица 141). Общая выживаемость статистически не различалась между группами при следующих относительно благоприятных факторах: ≤ 3 метастазов в печени, монолобарное поражение печени, размер наибольшего метастаза в печени < 5 см. При относительно благоприятных факторах медиана общей выживаемости достигнута только при размере метастаза менее 5 см – 40 месяцев, в остальных случаях медиана не достигнута.

Таблица 13 – Общая выживаемость больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печени в группе симультанных операций и этапного хирургического лечения в зависимости от факторов прогноза

| Фактор | Общая выживаемость (%) | | | | р |
|--|------------------------|-------|-------|------------------|-------|
| | 1-лет | 3-лет | 5-лет | Медиана (месяцы) | |
| ≤4 метастатических рег. л/у: | | | | | |
| Симультанные | 95±3 | 73±9 | н д | н д | 0,013 |
| Этапные | 83±8 | 55±12 | 0 | 27 | |
| >4 метастатических рег. л/у: | | | | | |
| Симультанные | 83±6 | 45±12 | 27±12 | 31 | 0,07 |
| Этапные | 68±13 | 51±14 | 0 | 17 | |
| Число мтс в печени ≤3: | | | | | |
| Симультанные | 92±3 | 67±8 | 51±12 | н д | 0,1 |
| Этапные | 90±6 | 81±10 | н д | н д | |
| Число мтс в печени >3: | | | | | |
| Симультанные | 84±9 | 39±18 | н д | 31 | 0,5 |
| Этапные | 70±10 | 32±13 | 0 | 18 | |
| Хирургическая тактика: | | | | | |
| Симультанные | 91±3 | 61±8 | 43±11 | 40 | 0,02 |
| Этапные | 80±6 | 50±14 | 21±16 | 33 | |
| Размер наибольшего метастаза в печени < 5см: | | | | | |
| Симультанные | 92±3 | 66±7 | 41±12 | 40 | 0,2 |
| Этапные | 89±6 | 60±12 | 0 | 36 | |
| Размер наибольшего метастаза в печени ≥ 5см: | | | | | |
| Симультанные | 81±9 | 54±23 | н д | н д | 0,029 |
| Этапные | 51±14 | 41±15 | н д | 13 | |
| Уровень СА-19,9 норма: | | | | | |
| Симультанные | 97±2 | 74±9 | 65±11 | н д | 0,004 |
| Этапные | 87±7 | 45±15 | н д | 25 | |
| Уровень СА-19,9 выше нормы: | | | | | |
| Симультанные | 81±10 | 25±19 | н д | 26 | 0,7 |
| Этапные | 67±12 | 30±15 | 0 | 16 | |

При неблагоприятных факторах прогноза общая выживаемость выше в группе симультанных операций в сравнении с этапным хирургическим лечением только при следующих факторах: размер наибольшего метастаза в печени ≥5см и при билобарном поражении печени. Общая выживаемость статистически не различалась между группами

при следующих неблагоприятных факторах: более 4 регионарных лимфоузлов с метастазами, более 3 метастазов в печени и уровне СА 19-9 в крови выше нормы.

ВЫВОДЫ

1. Выполнение симультанных операций при колоректальном раке с синхронными метастазами в печени в объеме стандартной резекции толстой кишки и удалении до 70% паренхимы печени при компенсированной сопутствующей патологии является относительно безопасным и переносимым видом хирургического вмешательства в сравнении с этапным хирургическим лечением. Так, симультанная гемигепатэктомия, расширенная гемигепатэктомия, гемигепатэктомия с резекцией оставшейся доли печени в сочетании с вмешательством на толстой кишке сопровождается уровнем осложнений 46 % и отсутствием летальности, что статистически значимо не отличается от частоты осложнений (50 %) и летальности (4 %) после этапного хирургического лечения.

2. Кровопотеря при симультанных операциях не превышает таковую при этапном хирургическом лечении. Медиана кровопотери при симультанных операциях в сравнении с этапным хирургическим лечением составила: при экономных резекциях печени 200 мл и 250 мл, соответственно, $p=1,0$; при гемигепатэктомии – 300 мл и 400 мл, соответственно, $p=0,5$; при гемигепатэктомии с резекцией контрлатеральной доли – 400 мл и 700 мл, соответственно, $p=0,5$. Размер наибольшего метастаза более 2,1 см и использование приёма Прингла продолжительностью более 27 минут являются независимыми факторами, связанными с повышенной кровопотерей. Возраст ≤ 61 года, локализация опухоли в прямой кишке, размер наибольшего метастаза в печени $\geq 2,1$ см, этапное хирургическое лечение являются независимыми прогностическими факторами, связанными с увеличением вероятности послеоперационных осложнений.

3. При локализации первичной опухоли в прямой кишке симультанные вмешательства в стандартном объеме в сочетании с обширными резекциями в печени не оказывают статистически значимого влияния, в сравнении с этапным хирургическим лечением, на частоту осложнений (50 % и 60 %, соответственно, $p=0,55$) и летальность (летальность отсутствует и 6 %, соответственно, $p=0,9$). При выполнении экономных резекций печени частота осложнений (27 %) и летальность (2 %) в группе симультанных операций не превышает частоту осложнений (62 %) и летальность (летальность отсутствует) в группе этапного хирургического лечения.

4. Одномоментное вмешательство на толстой кишке и печени не приводит к увеличению послеоперационного госпитального периода по сравнению с оперативным вмешательством на печени в рамках этапного хирургического лечения. Так, при неосложненном течении продолжительность госпитального периода в группе симультанных операций составила 13 (12:16) койко-дней, а после вмешательств на печени в рамках этапного хирургического лечения – 12 (10:14) койко-дней, $p=0,4$. На фоне развившихся послеоперационных осложнений продолжительность госпитального послеоперационного периода составила 21 (15:33) и 19 (14:27) койко-дней, соответственно, $p=0,4$.

5. Радикальность операций при симультанных операциях сопоставима с этапным хирургическим лечением. Частота R1 резекции в группе симультанных операций составила 13 % (17/129), а в группе этапного хирургического лечения – 18 % (8/44) и статистически не различалась, $p=0,6$. Ни один из исследованных клинико-патоморфологических факторов не был статистически значимо связан с частотой выполнения R1 оперативного вмешательства.

6. Отрицательное влияние на показатели безрецидивной выживаемости пациентов с синхронными метастазами колоректального рака в печени оказывают следующие независимые факторы: метастатическое поражение более 7 регионарных лимфоузлов, наличие более 3 метастазов в печени, этапное хирургическое лечение, развитие послеоперационных осложнений. Безрецидивная 5-летняя выживаемость больных при благоприятных факторах составляет 11 – 26 % (медиана 17 – 23 месяца), при неблагоприятных факторах 0 – 9 % (медиана 8 – 11 месяцев). Симультанные операции имеют статистически значимо лучшую безрецидивную выживаемость в сравнении с этапным хирургическим лечением. При благоприятных факторах прогноза безрецидивная 5-летняя выживаемость в группе симультанных операций составила 14 – 27 % (медиана 25 – 29 месяцев), в группе этапного хирургического лечения – 0 – 13 % (медиана 8 – 10 месяцев). При неблагоприятных факторах прогноза безрецидивная 5-летняя выживаемость составила 16 % (медиана 11 – 14 месяцев) и 5-летней выживаемости нет (медиана 6 – 10 месяцев), соответственно.

7. Отрицательное влияние на общую выживаемость пациентов с синхронными метастазами колоректального рака в печени оказывают следующие независимые факторы: метастатическое поражение более 4 регионарных лимфоузлов, наличие более 3 метастазов в печени, размер наибольшего метастаза в печени ≥ 5 см, уровень СА 19-9 выше нормы. Общая 5-летняя выживаемость больных при благоприятных факторах составляет 23 – 59 % (медиана до 41 месяца), при неблагоприятных факторах – отсутствует (медиана 26 – 29

месяцев), соответственно. Симультанные операции имеют лучшую общую выживаемость в сравнении с этапным хирургическим лечением. При благоприятных факторах прогноза общая 5-летняя выживаемость в группе симульных операций составила 41 – 65 % (медиана 31 – 40 месяцев), в группе этапного хирургического лечения она не достигнута (медиана 25 – 36 месяцев). При неблагоприятных факторах общая 5-летняя выживаемость в группе симульных операций достигает 27 % (медиана 26 – 31 месяца), в группе этапного хирургического лечения общей 5-летней выживаемости нет (медиана 8 – 17 месяцев).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Показанием к безопасному выполнению симульной операции при колоректальном раке с синхронными метастазами в печени является стандартная резекция ободочной или прямой кишки с удалением печени не превышающей 70% её объема и значением шкалы ASA не выше 2.
2. При наличии синхронных метастазов колоректального рака в печени, требующих её атипичной резекции оптимальной хирургической тактикой является симульная операция, которая может быть выполнена в любом специализированном онкологическом отделении. Если при синхронных метастазах в печени требуется её обширная резекция, симульная операция возможна только в специализированных отделениях, где в штате имеется хирург-гепатолог.
3. Симульные операции обладают лучшей общей и безрецидивной выживаемостью и сокращают время комбинированного лечения. Этапное хирургическое лечение (первым этапом удаляют опухоль толстой кишки) может быть выполнено в сочетании с неoadьювантной химиотерапией до 4 курсов, длительностью 2-3 месяца. Проведение неoadьювантной химиотерапии позволяет оценить её эффективность, а так же в вышеуказанный период происходит стихание воспалительных процессов в брюшной полости, что позволяет безопасно выполнить резекцию печени. Тактика этапного хирургического лечения показана больным с неблагоприятным прогнозом, где эффективность химиотерапии служит методом отбора для хирургического лечения.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Требуется исследование определяющие роль и значение системной химиотерапии у больных с синхронными метастазами КРР в печени. Необходимо рандомизированное

исследование двух групп больных с синхронными метастазами КРР в печени, где будут поставлены вопросы влияния химиотерапии на общую и безрецидивную выживаемость, а также на послеоперационное течение больных: первая группа - больные с периоперационной химиотерапией, вторая группа – больные только с адьювантной химиотерапией.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БВ – безрецидивная выживаемость

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свёртывание

ДИ 95% – доверительный интервал

КРР – колоректальный рак

л/у – лимфатические узлы

ЛГЭ – левосторонняя гемигепатэктомия

н|д – не достигнута

ОВ – общая выживаемость

ОР – отношение рисков

ОШ – отношение шансов

ПГЭ – правосторонняя гемигепатэктомия

РЛГЭ – расширенная левосторонняя гемигепатэктомия

РПГЭ – расширенная правосторонняя гемигепатэктомия

РЭА – раковоэмбриональный антиген

СА-19,9 – карбоангидратный антиген

СО – симультанные операции

ROC-кривая - receiver operating characteristic, рабочая характеристика приёмника (график, позволяющий оценить качество бинарной классификации)

Forest plot – диаграмма, применяемая для отображения индивидуальных исследований в метаанализе

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Пономаренко, А.А.** Симультанные операции при синхронных метастазах колоректального рака в печени / Ю.А. Шельгин, **А.А. Пономаренко**, М.В. Панина, С.И. Ачкасов, В.Н. Кашников, Е.Г. Рыбаков // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2014. – № 3(19). – С. 46-54.
2. **Пономаренко, А.А.** Метаанализ результатов симультанных и этапных операций у больных с синхронными метастазами колоректального рака в печени / **А.А. Пономаренко**, Ю.А. Шельгин, Е.Г. Рыбаков, С.И. Ачкасов // *Колопроктология.* – 2017. – № 3 (61). – С. 6-21.
3. **Пономаренко, А.А.** Непосредственные результаты лечения больных с метастазами рака прямой кишки в печени / **А.А. Пономаренко**, Ю.А. Шельгин, Е.Г. Рыбаков, С.И. Ачкасов // *Колопроктология.* – 2018. – № 1 (63). – С. 13-20.
4. **Пономаренко, А.А.** Мета-анализ методов лечения несостоятельности колоректального анастомоза / Ю.А. Шельгин, М.А. Нагудов, **А.А. Пономаренко**, М.В. Алексеев, Е.Г. Рыбаков, М.А. Тарасов, С.И. Ачкасов // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* – 2018. – № 8-2. – С. 30-41.
5. **Пономаренко, А.А.** Симультанные операции при колоректальном раке с синхронными метастазами в печени / **А.А. Пономаренко**, С.И. Ачкасов, М.В. Панина, Е.Г. Рыбаков // *Колопроктология.* – 2017. – № 4 (62). – С. 45-53.
6. **Пономаренко, А.А.** Симультанные обширные резекции печени у больных колоректальным раком / **А.А. Пономаренко**, Ю.А. Шельгин, Е.Г. Рыбаков // *Анналы хирургии.* – 2017. – № 6(22). – С. 346-352.
7. **Пономаренко, А.А.** Факторы, ассоциированные с развитием послеоперационных осложнений у больных с синхронными метастазами колоректального рака в печени / **А.А. Пономаренко**, Е.Г. Рыбаков, С.И. Ачкасов, Н.Р. Торчуа, Ю.А. Шельгин // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* – 2018. – № 8-2. – С. 10-16.
8. **Пономаренко, А.А.** Гетерогенность между первичной опухолью и метастазами в печени при колоректальном раке / В.П. Шубин, **А.А. Пономаренко**, А.С. Цуканов, О.А. Майновская, Е.Г. Рыбаков, М.В. Панина, В.Н. Кашников, С.А. Фролов, Ю.А. Шельгин // *Генетика.* – 2018. – № 6 (54). – С. 671-676

9. Пономаренко, А.А. Мета-анализ методов лечения несостоятельности колоректального анастомоз / Ю.А. Шелыгин, М.А. Нагудов, А.А. Пономаренко, М.В. Алексеев, Е.Г. Рыбаков, М.А. Тарасов, С.И. Ачкасов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – № 8-2. – С. 10-16.
10. Пономаренко, А.А. Лапароскопическая резекция печени в лечении больных метастазами колоректального рака в печени / Н.Р. Торчуа, А.А. Пономаренко, Е.Г. Рыбаков, С.И. Ачкасов // Колопроктология. – 2019. – № 1 (67). – С 58-65.