

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
КОЛОПРОКТОЛОГИИ ИМЕНИ А.Н. РЫЖИХ»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ПОНОМАРЕНКО АЛЕКСЕЙ АЛЕКСЕЕВИЧ

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

14.01.17. – Хирургия

14.01.12. – Онкология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор,
Шельгин Юрий Анатольевич

Москва 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1 Эпидемиология колоректального рака	16
1.2 Показания к резекции печени по поводу метастазов колоректального рака	17
1.3 Тактика лечения синхронных метастазов КРР в печени	21
1.4 Метаанализ результатов симультанных и этапных операций у больных с синхронными метастазами колоректального рака в печени	31
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	52
2.1 Дизайн исследования	52
2.2 Тактика комбинированного лечения больных с синхронными метастазами колоректального рака в печени.....	55
2.3 Программа диагностических обследований и планирования операции	56
2.3.1.Диагностическое обследование	56
2.3.2 Планирование операции	59
2.4 Характеристика больных.....	62
2.5 Особенности хирургических вмешательств.....	66
2.5.1 Хирургический доступ и очередность этапов выполнения симультанной операции.....	66
2.6 Методика выполнения резекций печени	68
2.6.1 Атипичная резекция печени.....	68
2.6.2 Сегментэктомия.....	70
2.6.3 Бисегментэктомия	70

2.6.4 Гемигепатэктомия	71
2.6.5 Расширенная гемигепатэктомия	74
2.6.6 Центральная резекция печени.....	78
2.7 Профилактика кровопотери	80
2.8 Режимы химиотерапии, оценка эффекта и токсичности химиотерапии.....	81
2.9 Динамическое наблюдение	82
2.10 Статистический анализ.....	83
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ И АДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С СИНХРОННЫМИ МЕТАСТАЗАМИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ	85
3.1 Неoadьювантная химиотерапия.....	85
3.2 Адьювантная химиотерапия	88
ГЛАВА 4 НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ С СИНХРОННЫМИ МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНИ	101
4.1 Характер операций на ободочной/прямой кишке.....	102
4.2 Объем резекций печени.....	112
4.3 Интраоперационная кровопотеря и факторы, определяющие её объем	116
4.4 Послеоперационные осложнения и летальность	131
4.5 Непосредственные результаты обширных резекций печени	159
4.6 Непосредственные результаты при операциях на прямой кишке у больных с синхронными метастазами в печени	164
4.7 Непосредственные результаты оперативного лечения рака прямой кишки с синхронными метастазами в печени на фоне обширных её резекций	167

4.8 Непосредственные результаты резекции прямой кишки с экономными резекциями печени у больных с синхронными метастазами рака прямой кишки в печени	170
4.9 Послеоперационный койко-день	176
ГЛАВА 5 ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ НЕРАДИКАЛЬНЫЙ ХАРАКТЕР РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ	184
ГЛАВА 6 ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С СИНХРОННЫМИ МЕТАСТАЗАМИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ	189
6.1 Безрецидивная выживаемость больных с синхронными метастазами колоректального рака в печени.....	190
6.2 Безрецидивная выживаемость больных при симультанных операциях и этапном хирургическом лечении в зависимости от прогностических факторов	210
6.3 Общая выживаемость больных с синхронными метастазами колоректального рака в печени.....	225
6.4 Общая выживаемость больных при симультанных операциях и этапном хирургическом лечении в зависимости от прогностических факторов	244
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	262
ВЫВОДЫ	277
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	283

ВВЕДЕНИЕ

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 эффективность адъювантного лечения и приемлемые отдалённые результаты [53, 84].

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 остающейся после резекции паренхимы печени [16, 31, 75]. Техника оперирования на печени, толстой кишке и современное периоперационное ведение больных позволяет выполнять симультанные вмешательства с приемлемым уровнем осложнений [9]. Однако, в реальной практике симультанное удаление метастазов и первичной опухоли толстой кишки является редким. Это объясняется двумя основными причинами: первая – технологии резекционной хирургии печени не распространены среди онкопроктологов, вторая причина заключается в ряде нерешённых вопросов одноэтапных операций, включая переносимость

одноэтапной экстирпации или резекции прямой кишки с обширной резекцией печени [77].

К сожалению, до сих пор превалирует мнение о нецелесообразности симультанных операций по причине высокого уровня осложнений и летальности. В этой связи основной тактикой лечения больных раком толстой кишки с резектабельными метастазами в печени предлагается этапное хирургическое лечение: в первую очередь – резекция кишки, во вторую – резекция печени [13, 41, 86].

В целом, худший прогноз у больных с синхронными резектабельными метастазами колоректального рака в печени, по сравнению с метасинхронными резектабельными метастазами, рождает ошибочное представление о необходимости неoadъювантной химиотерапии после удаления первичной опухоли до возможной резекции печени. Данная лечебная концепция преувеличенной роли химиотерапии исходит из четырёх постулатов, каждый из которых опровергается данными научных исследований [14, 38].

Первый постулат «Дооперационная многокурсовая химиотерапия, сокращая количество и размеры метастазов в печени, позволяет выполнять резекции печени меньшего объёма» опровергается следующим научным фактом: радиологически определяемый эффект химиотерапии не подтверждается патоморфологическими данными у абсолютного большинства оперированных больных [27].

Второй постулат о выполнении резекции печени R0 в более абластичных условиях после химиотерапии опровергается доказанным фактом, что дооперационная химиотерапия не приводит к достоверному сокращению временного интервала после резекции печени до выявления рецидива заболевания как в печени, так и вне печени [5, 55, 91].

Третий постулат о выделении, благодаря химиотерапии, больных, которым якобы противопоказана возможная операция по причине прогрессирования у них заболевания на фоне химиотерапии легко опровергается доказанным фактом более высоких показателей выживаемости оперированных больных на фоне прогрессирования заболевания по сравнению с аналогичными неоперированными

больными, которым проводится вторая и последующие линии химиотерапии. Среди неоперированных больных, как правило, не достижима даже трёхлетняя выживаемость, в то время как среди оперированных пятилетняя выживаемость колеблется от 8 % до 14 % [5, 15].

Последний ошибочный постулат о целесообразности дооперационной химиотерапии при резектабельных метастазах в печени основывается на возможном отборе в процессе химиотерапии высокоэффективных противоопухолевых препаратов, которые могут быть использованы в дальнейшем после резекции печени. Это представление игнорирует тот факт, что эффект от современной химиотерапии при метастатическом колоректальном раке в значительной степени связан не столько с используемыми препаратами, сколько с объёмом опухоли. Не вызывает сомнений высокая эффективность всех современных режимов химиотерапии с оксалиплатином, иринотеканом, таргетными препаратами, если они применяются при метастазах менее 5 см в диаметре. То есть комбинации фторпиримидиновых антиметаболитов с оксалиплатином скорее всего окажутся эффективными в адъювантном режиме, после удаления метастазов в печени, даже если до резекции печени они были не эффективными. При этом целесообразность использования иринотекана и таргетных препаратов в адъювантном режиме не доказана. Следовательно, онкологам после удаления опухоли печени приходится выбирать между отсутствием адъювантного лечения вообще или назначением оксалиплатин содержащих схем [5].

К этому следует добавить следующее. Сегодня нет рандомизированных исследований, показавших преимущества дооперационной химиотерапии в показателях общей выживаемости по сравнению с хирургическим лечением и комбинированным лечением без дооперационной химиотерапии. Наконец, многокурсовая дооперационная химиотерапия, объективно ухудшая функциональные показатели печени, создаёт предпосылку для увеличения частоты печёночной недостаточности, являющейся основной причиной летальности после обширных резекций печени [46, 68, 97].

Также важно учесть, что прогрессирование болезни в печени по причине нечувствительности к химиотерапии у 20-40 % больных может сделать второй этап хирургического лечения, резекцию печени, вообще невозможным, что также является причиной рекомендовать симультанную операцию на печени или резекцию печени в ближайшее время после резекции кишки [68].

Преимущество комбинированного лечения без дооперационной химиотерапии заключается в возможности выполнения более обширного по объему вмешательства на печени с оставлением не менее 20% паренхимы печени от первоначального объема, поскольку исключается риск снижения функциональных возможностей печени вследствие дооперационной многокурсовой химиотерапии.

Словом, место и роль химиотерапии при метастазах колоректального рака в печени должны быть ограничены применением у больных с нерезектабельными метастазами в печени или в адьювантном режиме.

Таким образом, объем хирургического лечения при синхронных метастазах рака толстой кишки в печени, последовательность вмешательств по поводу первичной опухоли и метастазов, а также определение роли и значения химиотерапии в структуре комбинированного лечения больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печени остаются в значительной степени неизученными.

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

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

2. 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.

3. Выполнение симультанных операций не увеличивает частоту осложнений и летальность 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.

4. Радикальность операции при симультанных операциях сопоставима с этапным хирургическим лечением. Ни один из исследованных клинико-инструментальных факторов не был связан с частотой выполнения R1 операции.
5. 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.
6. 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.
7. Установлено: неoadъювантная химиотерапия в группе этапного хирургического лечения до 4 курсов не влияет на частоту осложнений, объем кровопотери, частоту R1 резекций, безрецидивную и общую выживаемость.

Практическая значимость работы состоит в том, что на основании разработанных критериев при колоректальном раке 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, структуру осложнений и летальность, в том числе при резекции прямой кишки в сравнении с этапными операциями. Также за одну операцию удаляются все проявления опухоли, что при определенных в работе прогностических факторах способствует лучшей выживаемости в сравнении с этапным хирургическим лечением.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России и ГБУЗ «Городская клиническая больница №24» Департамента здравоохранения города Москвы и учебный процесс кафедры колопроктологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

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 при обширных резекциях печени.
4. Радикальность при симультанных вмешательствах сопоставима с этапным хирургическим лечением. Частота выполнения R1 операции статистически значимо не зависит от изученных клинико-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.

Соответствие диссертационной работы Паспорту научной специальности «Хирургия»

Область диссертационного исследования Пономаренко Алексея Алексеевича посвящена изучению эффективности хирургического лечения синхронных метастазов колоректального рака в печени, а именно сравнительному анализу непосредственных результатов хирургического лечения и выявлению факторов риска развития послеоперационных осложнений после симультанного и этапного хирургического лечения по поводу синхронных метастазов колоректального рака в печени, что соответствует п.2 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний» Паспорта специальности 14.01.7 – Хирургия.

Соответствие диссертационной работы Паспорту научной специальности «Онкология»

Область диссертационного исследования Пономаренко Алексея Алексеевича посвящена изучению эффективности хирургического лечения синхронных метастазов колоректального рака в печени, а именно выявлению причин микроскопически нерадикальных резекций печени при симультанных и этапных операциях по поводу метастазов колоректального рака в печени, определению отдаленных результатов симультанных и этапных резекций печени по поводу синхронных метастазов колоректального рака в печени, что соответствует п.4 «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии» паспорта специальности 14.01.12 Онкология.

Публикации и апробация работы

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ в журналах, рекомендованных ВАК РФ:

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

Ю.А. Гетерогенность между первичной опухолью и метастазами в печени при колоректальном раке. // Генетика. 2018. Т. 54. № 6. С. 671-676

9. Шельгин Ю.А., Нагудов М.А., Пономаренко А.А., Алексеев М.В., Рыбаков Е.Г., Тарасов М.А., Ачкасов С.И. Мета-анализ методов лечения несостоятельности колоректального анастомоза. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2018 N 8-2. С. 10-16.

10. Торчуа Н.Р., Пономаренко А.А., Рыбаков Е.Г., Ачкасов С.И. Лапароскопическая резекция печени в лечении больных метастазами колоректального рака в печени. // Колопроктология. 2019. № 1 (67). С. 58-65.

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 работы

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.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 293 страницах машинописного текста в текстовом редакторе Microsoft Word 2013 для Windows, шрифтом Times New Roman кеглем 14 с полуторным интервалом. Работа 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.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология колоректального рака

В России в структуре онкологической заболеваемости рак ободочной и прямой кишки занимает третье и седьмое место соответственно. Если объединить показатели заболеваемости рака ободочной и прямой кишки, то в структуре заболеваемости он будет соответствовать третьему месту среди всех злокачественных опухолей [103]. В 2017 году зарегистрировано 61 921 новых случаев колоректального рака. Четвертая стадия рака ободочной и прямой кишки выявлена у 27,2% и 22,4% соответственно. Прирост заболеваемости рака за последние 10 лет увеличился на 11,5% для ободочной кишки и на 6,2% для прямой кишки. С другой стороны, наблюдается снижение удельного веса IVст. ободочной кишки на 2% и прямой кишки на 3%. Летальность в первый год после установления диагноза «рак ободочной и прямой кишки» составила 25,8% и 22,5% соответственно. За последние десять лет наблюдается снижение на 8% летальности в первый год. В России нет статистики по частоте поражения органов метастазами колоректального рака при IV стадии болезни. В регистре ГНЦК им. А.Н. Рыжих за период 1990 – 2002 гг. поражение печени диагностировано у 17% больных [2]. По данным разных регистров частота поражения синхронными метастазами КРР печени колеблется от 18% до 56,4% [26, 28, 52, 56]. Несмотря на то, что современный уровень резектабельности метастазов колеблется в пределах 32%-60% [37] в действительности резекцию печени в представленных регистрах выполнили только у 5-17,3% больных [28, 52, 61].

Показания к резекции печени по поводу метастазов колоректального рака

Показание к хирургическому лечению складывается из распространенности метастазов КРР в печени и анатомо-функционального строения печени, позволяющего оставить достаточную для полноценного функционирования часть органа. В настоящий момент не разработана общепризнанная классификация, структурирующая ключевые характеристики метастазов КРР и роль хирургического лечения. Накопленный опыт в XX веке хирургического лечения больных метастазами КРР в печени во всем мире позволил сформулировать первые показания к резекции печени. В основу были положены следующие критерии: количество очагов ≤ 3 , размер наибольшего очага ≤ 5 см, отступ от метастаза ≥ 1 см, отсутствие внепеченочных метастазов. При соблюдении этих критериев общая 5-летняя выживаемость больных составила 58%, при превышении этих критериев – 18-20% [6]. Как справедливо отметил Pawlik T. M. et al. (2015) [75]: многие хирурги интерпретировали наличие более 3 метастазов, как относительное противопоказание к резекции печени; несмотря на то, что например, после ГПДР по поводу протокового рака поджелудочной железы уровень выживаемости является несопоставимо ниже. Количество метастазов и размеры наибольшего очага – это 2 показателя, описывающих опухолевую массу и скорость её нарастания, что косвенно характеризует биологию опухоли [93]. Размер наибольшего очага – искусственно выделенный критерий, влияние на выживаемость которого, по мнению некоторых авторов, сомнительно. Можно привести исследования в пользу данного критерия [44, 47, 65], и исследования, где он не оказывает никакого влияния на выживаемость [59, 71, 80], однако, как характеристика распространенности продолжает указываться во всех статьях. Высказано убедительное предположение, что размер метастаза коррелирует с отступом границы резекции от края опухоли: с увеличением размера метастаза увеличивается частота R+ резекции печени [75]. Можно предположить, что с увеличением количества метастазов в печени также увеличивается частота R+ резекции печени. Становится очевидно: количество очагов и размер характеризуют

объем опухолевой массы. С другой стороны, топическое расположение метастазов относительно магистральных сосудисто-секреторных триад определяет объем операции на печени. R0 или R+ резекция печени является интегрированным показателем, объединяющим критерии: количество очагов, их размер и топическое расположение относительно внутripеченочных и внепеченочных магистральных трубчатых структур. В основополагающей работе Pawlik T.M. et al. (2015) [75] ни количество очагов, ни размер не влияли на выживаемость, единственным критерием, определявшим выживаемость было значение R. Возможность выполнения R0 резекции печени независимо от количества и размеров метастазов определило новую парадигму хирургического лечения больных метастазами КРР в печени [79].

Радикальная резекция печени напрямую зависит от анатомо-функционального строения печени. Единого мнения, какой минимально безопасный объем печени можно оставить с целью профилактики декомпенсированной печеночной недостаточности нет. Ряд гепатобилиарных хирургов, при неизменной паренхиме печени, определяет минимальный объем на уровне 20% [75], другие – 30% [43, 83]. Дальнейшее расширение показаний к резекции печени связано с возможностью нарастить остающуюся после планируемой резекции часть печени или уменьшить опухолевую массу с целью выполнения меньшего объема резекции печени. С целью увеличения остающейся части печени и, таким образом, профилактики печеночной недостаточности и R+ резекции применяют следующие методики: эмболизация ветви воротной вены (ЭВВ) на стороне большего поражения, двухэтапная операция на печени и модифицированный вариант двухэтапной операции на печени – резекция *in situ split* (ALPPS) [3], впервые опубликованной в 2012г [82]. Также в настоящее время развивается другое направление резекционной хирургии печени – трансплантационные технологии, однако опыт таких вмешательств очень мал [4]. Данные методики применяются при билобарных метастазах в печени. ЭВВ малоинвазивная процедура, недостатком которой является рост метастазов на стороне меньшего поражения, наряду с гипертрофией печени, в период 4 недель до операции. При двухэтапной

резекции остающаяся часть печени подвергается санации, однако перерыв между этапами может составлять от 4 недель до 3-4 месяцев в зависимости от проведения химиотерапии и от эффекта лечения. При выполнении резекции *in situ split* (ALPPS) время между этапами сокращается до 2 недель, однако сопровождается высокой частотой осложнений до 68% и 90-дневной летальностью 19-48% [73, 81, 82]. Все вышеуказанные операции выполняют у отобранных пациентов и в небольшом числе. Общая выживаемость в течение 5 лет после резекции печени с предварительной ЭВВ или в составе двухэтапной резекции колеблется от 25 до 50% [14, 74, 100]. По данным международного ALPPS регистра общая 2-летняя выживаемость больных с метастазами колоректального рака (КРР) в печени составила 62% [81].

В 2012 году были опубликованы рекомендации международной группы экспертов с целью унификации лечения метастазов колоректального рака в печени. Были сформулированы 6 положений, касающиеся роли хирургического лечения: 1) операция остается единственным методом, обеспечивающим высокую выживаемость, при условии соблюдения R0 резекции и возможности оставить 25-30% печени от первоначального объёма; 2) конверсионная химиотерапия увеличивает резектабельность и выживаемость у первично нерезектабельных больных; 3) с целью достижения R0 резекции могут быть применены следующие методы: эмболизация ветви воротной вены, этапные резекции печени, гемигепатэктомия в комбинации с РЧА; 4) безопасность выполнения обширной резекции печени одновременно с удалением опухоли толстой кишки остаётся невыясненной; 5) при раке прямой кишки этапные операции предпочтительней синхронных резекций, из-за более высокой частоты осложнений и летальности в позднем периоде; 6) обратная стратегия (печень в первую очередь) равнозначна в исходе, как и традиционный подход; 7) большое число метастазов не должно быть абсолютным противопоказанием к операции в комбинации с химиотерапией, обеспечивающих их полное удаление (R0); 8) операция может быть выполнена в несколько этапов (двухэтапные резекции печени), если за одну резекцию невозможно удалить все метастазы. Повторные резекции или РЧА рецидивов в

печени [1, 10] увеличивают время между рецидивами в печени [13]. Таким образом, показание к операции при метастазах КРР в печени не зависит от количества и размера метастазов и билобарности поражения печени, а всецело определяется возможностью выполнить R0 резекцию и оставить достаточный анатомо-функциональный объем печени, значение которого должно быть более 25-30%. При недостаточности объема остающейся части печени, возможно применение методик наращивания объема [3, 4, 78, 120].

1.3 Тактика лечения синхронных метастазов КРР в печени

Химиотерапия

Согласно рекомендациям ESMO, при резектабельных метастазах в печени возможно начинать лечение как с операции, так и с периоперационной химиотерапии, используя режим FOLFOX [117]. Основой рекомендации послужило рандомизированное исследование EPOC, которое показало, что общая выживаемость у больных с резектабельными метастазами в печени (до 4 включительно) одинаковая как в группе с периоперационной химиотерапией, так и в группе хирургического лечения: 51% и 48% соответственно [70]. Тем не менее, в рекомендациях выделяют группу пациентов, у которых возможно удаление метастазов без технических трудностей, но прогноз их не ясен. В таких случаях проводят периоперационную химиотерапию в режиме FOLFOX: до и после операции, в течение 3 месяцев. Также на основании исследования New EPOC показано, что у пациентов с резектабельными метастазами КРР в печени при отсутствии мутации в гене RAS не рекомендуется добавление цетуксимаба, поскольку его добавление ухудшает безрецидивную выживаемость [76].

В рекомендациях ESMO одной из задач неоадьювантной химиотерапии является увеличение частоты выполнения R0 резекции печени. Данное утверждение строится на предпосылке: чем выраженной ответ метастазов на лечение, тем выше вероятность R0 резекции печени. Однако доказательных исследований по частоте R0 резекций печени при проведении неоадьювантной химиотерапии нет. В трех из четырех приведенных исследованиях группой интереса были больные с нерезектабельными метастазами КРР, и по частоте переведенных больных в резектабельное состояние делается вывод о том, что проведение неоадьювантной химиотерапии увеличивает частоту R0 резекции печени. В исследовании PRIME в группе, получавшей панитумумаб в сочетании с режимом FOLFOX резекция выполнена у 10% пациентов, а в группе, получавшей

только FOLFOX – у 8%, что указывает на то, что панитумумаб существенно не влияет на уровень резектабельности [33]. Исследование OPUS демонстрирует статистически значимо большую частоту ответа опухоли при отсутствии мутации в генах RAS при проведении режима FOLFOX+цетуксимаб в сравнении с FOLFOX – 57% и 34% соответственно [21]. Van Cutsem E. et al. (2011) при сравнении режимов FOLFIRI и FOLFIRI+цетуксимаб отметили, что ответ опухоли статистически значимо был чаще в группе с цетуксимабом [94]. В приведенных исследованиях не указывается, на сколько в среднем уменьшается размер метастазов при ответе опухоли, и результаты исследования показаны для нерезектабельных метастазов. В подтверждение вышесказанному для резектабельных метастазов в исследовании Okines A. et al. (2009) показано, что добавление бевацизумаба к режиму FOLFOX не увеличивает частоту R0 резекции печени [72]. Следовательно, утверждение, что проведение неoadъювантной химиотерапии увеличивает частоту R0 резекции печени, не обосновано.

Второй вопрос: улучшает ли неoadъювантная химиотерапия, в составе периоперационной, отдаленную выживаемость. Сравнительный анализ общей и безрецидивной выживаемости между адъювантной и неoadъювантной химиотерапией у больных с резектабельными метастазами колоректального рака в печени продемонстрировал одинаковые результаты [11, 16]. Более того, мультицентровой анализ в базе LiverMetSurvey показал, что проведение неoadъювантной химиотерапии по сравнению с хирургическим лечением у больных с синхронными резектабельными метастазами колоректального рака в печени не влияет на трехлетнюю общую выживаемость (74% и 72% соответственно, $p=0,17$). Трехлетняя безрецидивная выживаемость в группе неoadъювантной химиотерапии хуже в сравнении с группой хирургического лечения (23% и 33% соответственно, $p=0,001$). Также было выявлено, что отсутствие адъювантной химиотерапии отрицательно влияет на показатели трехлетней безрецидивной выживаемости, которая составила в группе без адъювантной химиотерапии 21% и в группе адъювантной химиотерапии – 25%, $p=0,007$, а также приводит к ухудшению трехлетней общей выживаемости – 63% и

73% соответственно, $p=0,01$ [23]. В исследовании Faron M. et al. (2014) показано, что проведение неoadъювантной химиотерапии ухудшает общую (HR=0,55 (ДИ 95%: 0,35–0,87), $p=0,01$) и безрецидивную выживаемость (HR=0,54 (ДИ 95%: 0,36–0,82), $p=0,004$) в сравнении с адъювантной химиотерапией при применении режима FOLFOX у больных с резектабельными метастазами КРР в печени. Дополнительно выявлено, что в группе дооперационной химиотерапии частота встречаемости оккультных метастазов выше, чем в группе с адъювантной химиотерапией. Авторы расценивают оккультные метастазы, как прогрессирование на фоне химиотерапии, и общая выживаемость при наличии оккультных метастазов хуже (HR=2,21 (ДИ 95%: 1,23–3,98), $p=0,008$) [35]. Проведенный систематический обзор, сравнивающий адъювантную, неoadъювантную и периоперационную химиотерапию у больных с резектабельными метастазами КРР в печени, выявил только лучшую безрецидивную выживаемость в группе с применением режима FOLFOX в сравнении с только хирургическим лечением. В связи с недостаточной мощностью выявления различий в общей выживаемости необходимо дальнейшее проведение исследований [48]. Таким образом, проведение неoadъювантной химиотерапии у больных с резектабельными метастазами КРР в печени, как минимум, не влияет на отдаленные результаты лечения, а в некоторых случаях может ухудшать их.

Также целью неoadъювантной химиотерапии является оценка ответа опухоли на химиотерапию. По мнению Viganò L. et al. (2013) контроль метастазов в печени служит критерием отбора больных для последующей операции с адъювантной химиотерапией. Таким образом, исключают пациентов с агрессивной опухолью, которым дальнейшее лечение не принесет пользы [98]. Однако в исследовании Adam R. et al. (2013) показано, что, несмотря на прогрессию метастазов в печени, на фоне химиотерапии пятилетняя общая выживаемость достигает 8% только при хирургическом их удалении [15]. Проведение только химиотерапии у больных с метастазами КРР в печени не дает пятилетней выживаемости [102]. Утверждение, что достижение контроля метастазов в процессе химиотерапии является необходимым условием для отбора больных на хирургическое лечение

необоснованно, вследствие того, что, если в процессе химиотерапии наступает прогрессирование, то это указывает только на неэффективность выбранной химиотерапии. С Viganò L. et al. (2013) можно было бы согласиться, если существующие режимы химиотерапии на основе иринотекана и таргетных препаратов были бы эффективными в адъювантном режиме. Проблема заключается в том, что альтернативы для режима FOLFOX в адъювантной химиотерапии у больных с метастазами КРР в печени нет. Если в процессе химиотерапии в режиме FOLFOX у больных с резектабельными метастазами КРР в печени наступило прогрессирование, то в адъювантном лечении не остается схем, которые возможно применять, и решения данной проблемы пока нет.

При синхронных метастазах КРР в печени возможны две хирургические тактики: одномоментное удаление первичной опухоли, расположенной в кишке и метастазов в печени – симультанные операции, а также этапное хирургическое лечение. Цель хирургического лечения заключается в полном удалении опухоли в пределах здоровых тканей по онкологическим принципам. При колоректальном раке с метастазами в печени симультанная операция более соответствует цели хирургического лечения, чем этапные хирургические вмешательства. При выборе объема операции решение должно склоняться в пользу полного удаления опухолевого поражения, а если невозможно, тогда разбивать хирургическое лечение на этапы. Однако до настоящего времени не решен вопрос, в каком объеме возможно безопасно выполнять симультанную операцию. В рекомендациях NCCN по лечению больных колоректальным раком с резектабельными метастазами в печени от марта 2017 года объем симультанной операции определяет хирург, руководствуясь опытом [113, 114]. В основу данной рекомендации положен 20-летний опыт трёх гепатобилиарных центров, в которых выполнили 135 симультанных и 475 этапных операций. Обширная резекция печени (3 и более сегментов) в группе симультанных операций произведена у 36 (26,1%) пациентов, в группе этапных операций – у 291 (61,3%). Стоит отметить, что расширенная гемигепатэктомия в группе симультанных операций выполнена в 8 (7,4%) наблюдениях. Частота осложнений при симультанных операциях с экономной

резекцией печени составила 33,3%, с обширной резекцией – 44,4% и оказалась статистически значимо выше относительно второго этапа – экономной резекции печени (20,1%) и обширной резекции печени (26,8%) ($p=0,04$ и $p=0,02$). Летальность при экономных резекциях печени между группами не различалась, однако была значимо выше в группе симультанных операций с обширной резекцией печени – 8,3% в сравнении с этапными операциями – 1,4% среди оперированных больных ($p=0,03$). Данная группа авторов рекомендует выполнять симультанные операции с экономной резекцией печени и с осторожностью подходить к выполнению синхронных обширных резекций печени [78]. Согласно рекомендациям ESMO при синхронных метастазах КРР в печени возможны симультанные операции, однако в каком объеме безопасно выполнять резекцию печени, не указано [115]. По этому поводу существует модификация рекомендаций ESMO: симультанная операция выполняется, если удаляется не более двух сегментов печени. Во всех других случаях резекцию печени рекомендовано выполнять вторым этапом [41, 86]. В существующих метаанализах за последние 5 лет частота выполнения симультанных обширных резекций печени колеблется от 16% до 89% [51, 89].

Выбор безопасного объема одномоментной резекции толстой кишки и печени представляет собой первостепенную задачу для выбора хирургической тактики у больных с синхронными метастазами КРР в печени. Частота осложнений при резекции ободочной кишки колеблется от 14,6% до 21,7%, а прямой – от 28,9 до 40% [19, 20, 25, 66, 95]. Резекция печени у больных с метастазами КРР при выполнении экономных резекций печени осложняется у 15-27% больных, а при обширных резекциях – у 27- 56% [6, 36, 50, 62, 63]. Возникает вопрос: выполнение симультанных операций увеличивает частоту осложнений и летальность? В приведенных метаанализах, где все исследования носили ретроспективный характер за более чем 10-летний период, у отобранной группы больных при выполнении экономных резекций печени частота осложнений колебалась от 11 до 56%, а летальность от 0 до 6% [9]. Выполнение симультанных операций при локализации опухоли в ободочной или прямой кишке было признано безопасным,

поскольку в сравнении с этапным хирургическим лечением увеличения частоты осложнений и летальности не происходило [89]. Показания для выполнения симультанных операций с обширными резекциями печени остаются предметом дискуссии. До 2000 года не рекомендовалось выполнение симультанных операций с обширными резекциями печени вследствие высокой летальности, достигавшей 24% после операции [22]. Reddy S. K. et al. (2007) и Mayo, S.C. et al. (2013) рекомендуют выполнение симультанных операций только у отобранной группы больных вследствие большей частоты осложнений по сравнению с экономными резекциями печени [59, 78, 105]. Тем не менее в настоящее время появились публикации о безопасности выполнения симультанных операций с обширной резекцией печени [85]. Так, в исследовании Yan T. D. et al. (2007) у 53/73 (73%) больных с синхронными метастазами КРР в печени выполнены обширные резекции печени при симультанных операциях [123]. В отдельных клиниках при синхронных метастазах все чаще выполняют обширные резекции печени. Так, Silberhumer G. R. et al. (2015) указывают, что частота обширных резекций печени в настоящее время достигла 35%. Необходимым условием выполнения симультанной операции является общее состояние больного. В существующих публикациях используют шкалу анестезиологического риска ASA. В общем, частота первой и второй степени по шкале ASA составляет 80-90% и 3-4 степени в состоянии компенсации – от 10 до 20% [39, 64, 99].

У больных с резектабельными метастазами КРР в печени при этапном хирургическом лечении возможны 2 подхода: первый подход – «классический», заключается в резекции первым этапом кишки с опухолью, а вторым этапом – резекции печени; второй подход «печень в первую очередь» заключается в удалении метастазов в печени в первую очередь, а удаление кишки – во вторую. При неосложненной опухоли толстой кишки и резектабельных метастазах в печени стандартом этапного хирургического лечения является классический подход. В случае, если опухоль толстой кишки осложнена кишечной непроходимостью или кровотечением, то удаление опухоли становится приоритетом хирургического лечения. С другой стороны, химиолучевая терапия для локализованного рака

прямой кишки T3-4 и/или N+ является стандартом лечения, которая позволяет снизить частоту местного рецидива [24, 45]. При местнораспространенном раке прямой кишки с резектабельными единичными метастазами КРР в печени возможна хирургическая тактика «печень в первую очередь». Удаление метастазов в печени возможно как до начала лечения, так и сразу по завершении химиолучевого лечения, пока ожидается ответ на химиолучевую терапию. Второй вариант обратной хирургической тактики возможен при несимптомной опухоли прямой или ободочной кишки с метастазами в печени, которые в ближайшее время могут стать нерезектабельными. В такой ситуации неoadъювантная химиотерапия не приводит к уменьшению планируемого объема резекции печени, и если выполнить классическую стратегию, то в процессе ожидания второго этапа метастазы в печени могут стать нерезектабельными.

Комбинированное лечение больных раком ободочной кишки с синхронными метастазами в печени имеет множество вариантов (Рисунок 1). Лечение можно начинать как с химиотерапии, так и с хирургического лечения. Наименьший срок комбинированного лечения больных наблюдается при симультанной операции с последующей адъювантной химиотерапией. При выборе хирургической тактики в виде симультанной операции комбинированное лечение можно начинать с неoadъювантной химиотерапии в составе периоперационной химиотерапии. Однако при наличии прогрессирования проводят вторую и последующие линии химиотерапии до получения контроля болезни. И только после этого возможно выполнение симультанной операции. Если в качестве хирургической тактики выбрано этапное хирургическое лечение, то классическая тактика заключается в удалении в первую очередь опухоли толстой кишки, проведение неoadъювантной химиотерапии и далее выполнение резекции печени с последующей адъювантной химиотерапией. Также комбинированное лечение при этапных операциях можно начинать с неoadъювантной химиотерапии в составе периоперационной химиотерапии и при контроле болезни выполнять этапное хирургическое лечение. При этом между этапами хирургического лечения возможно проведение химиотерапии. В целом, единых рекомендаций выбора тактики комбинированного

лечения нет, и она определяется мультидисциплинарной командой. Однако, как указывалось выше, удаление первичной опухоли с проведением периоперационной химиотерапии и резекции печени является традиционным подходом в лечении резектабельных больных с синхронными метастазами КРР в печени [113, 114].

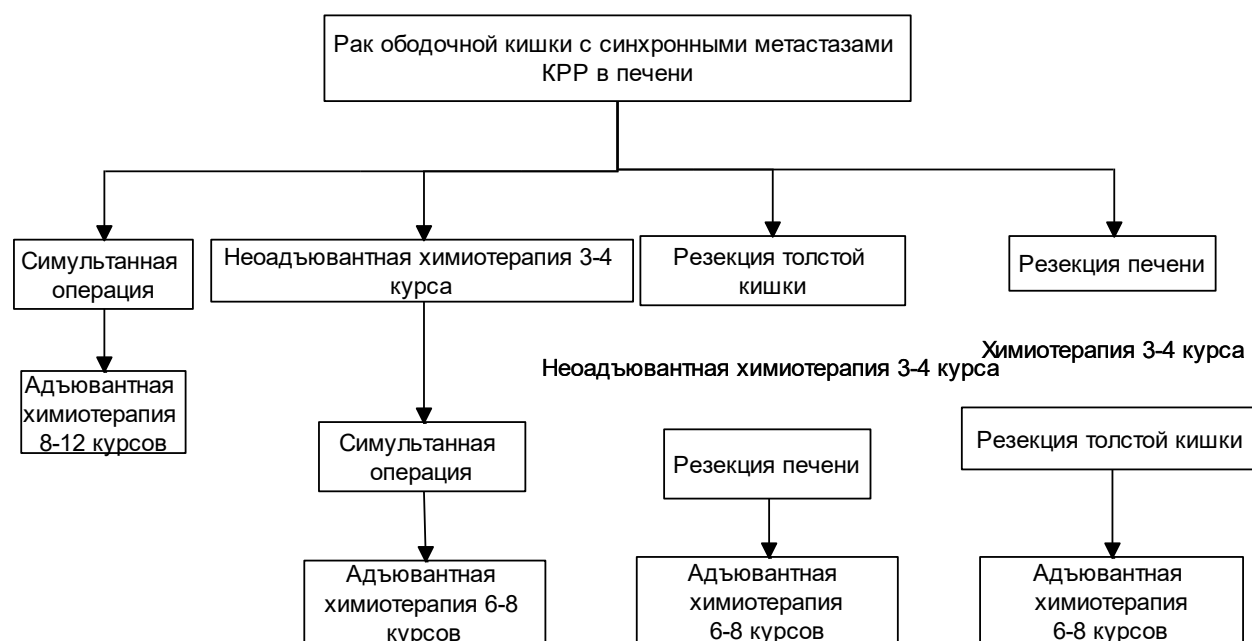


Рисунок 1 – Схема вариантов комбинированного лечения больных раком толстой кишки с метастазами в печени

Комбинированное лечение больных раком прямой кишки с синхронными метастазами в печени имеет ещё больше вариантов лечения по сравнению с больными раком ободочной кишки, что обусловлено необходимостью лучевой терапии (Рисунок 2) [32]. Необходимость лучевой терапии при средне- и нижеампулярном отделах прямой кишки изменила подход при синхронных метастазах в печени. Появилось несколько подходов: 1) комбинированное лечение начинают с химиолучевой терапии и выполняют симультанную или этапную операцию с последующей адъювантной химиотерапией; 2) при этапных операциях лечение начинают с резекции печени, затем проводят химиолучевую терапию на первичную опухоль и далее осуществляется выжидательная тактика ответа опухоли на лечение. При отсутствии полного ответа выполняют резекцию кишки

[87, 114]. Наличие осложнения при резекции печени может отложить начало химиолучевой терапии, в связи с чем первый подход был модифицирован: комбинированное лечение начинают с химиолучевой терапии далее выполняют резекцию печени и наблюдают больного в течение месяца с целью оценки ответа опухоли на лечение. При отсутствии полного ответа выполняют второй этап хирургического лечения – резекцию прямой кишки. Как видно, множество вариантов лечения как ободочной, так и прямой кишки с синхронными метастазами КРР в печени указывает на отсутствие оптимального подхода в лечении таких больных, и прежде всего не решены вопросы хирургической тактики: симультанные операции или этапное хирургическое лечение и только после этого возможен оптимальный подход в комбинированном лечении. Также отсутствуют рандомизированные исследования, сравнивающие различные варианты комбинированного лечения и таким образом, отсутствуют данные по безрецидивной и общей выживаемости [101].

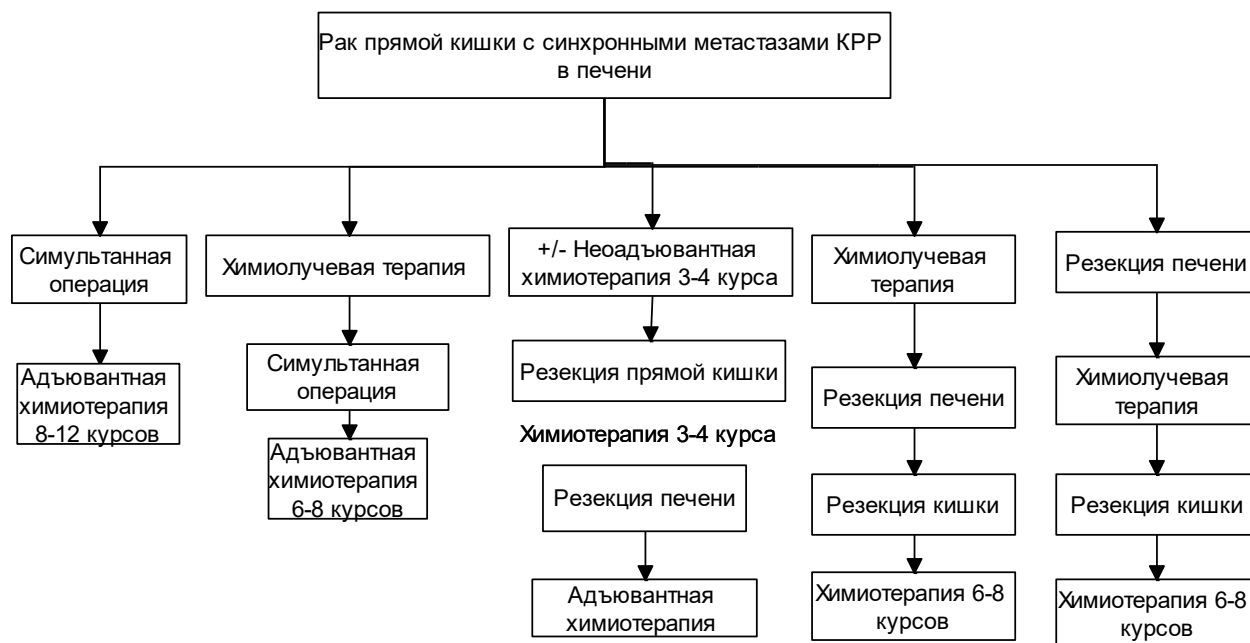


Рисунок 2 – Схема вариантов комбинированного лечения больных раком толстой кишки с метастазами в печени

С целью сравнительной оценки двух основных хирургических тактик (симультанные операции или этапное хирургическое лечение) нами проведен метаанализ.

1.4 Метаанализ результатов симультанных и этапных операций у больных с синхронными метастазами колоректального рака в печени

Методы

Систематический обзор выполнен в соответствии с практикой и рекомендациями the preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses checklist (PRISMA) [54].

Поиск публикаций

Поиск соответствующих публикаций выполнен в электронной базе данных Medline с помощью запросов в Pubmed с января 2001 года по март 2016 года. В запросе использовались следующие англоязычные словосочетания: “colorectal carcinoma”, “liver metastases”, “liver resection”, “synchronous”, “simultaneous resection”, “staged resection”, “concurrent resection”, and “delayed resection”. Из России в анализ включено два источника.

Получение данных

Следующие данные извлекались из исследований: автор, год публикации, дизайн исследования, качество исследования, число больных в группах (симультанная и этапные операции), характеристика групп, послеоперационные осложнения, медиана общей выживаемости, общая 3- и 5-летняя выживаемость.

Критерии включения и исключения

Критерии включения в анализ исследования: наличие синхронных метастазов КРР в печени, сравнение непосредственных и отдаленных результатов симультанной и этапной операций, из двух одинаковых исследований из одного учреждения включалось исследование с большим сроком прослеженности или большим количеством больных.

Критерием исключения служило дублирование данных между авторами и отсутствие указания методологии исследования.

Интересующие показатели:

1. Распространенность рака:

Локализация опухоли в толстой кишке, количество метастазов в печени, поражение долей печени.

2. Операция и непосредственные результаты:

Частота обширных резекций печени, кровопотеря, послеоперационный койко-день, частота осложнений и частота ведущих осложнений, летальность.

3. Отдаленные результаты:

Общая 3- и 5-летняя выживаемость.

Статистический анализ

Суммарное значение дихотомических данных описано в виде отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). ОШ рассчитывали по методу Peto, если одно из значений двухпольной таблицы равнялось 0. Непрерывные данные описывали не стандартизированным взвешенным средним с ДИ 95%. Там, где непрерывные данные описывали средним и вместо стандартного отклонения приводили размах (min-max) или ошибку среднего, то пересчитывали на стандартное отклонение. Для метаанализа во всех случаях использовали модель случайных эффектов. Статистическую гетерогенность среди исследований оценивали с помощью χ^2 теста. Статистически значимой гетерогенностью считали при $p < 0,1$ и $I^2 > 50\%$. Смещения в исследованиях оценивали графически с помощью воронкообразного графика. Статистический анализ выполнен с помощью программы Comprehensive meta-analysis (cma).

Качество исследований

Качество нерадомизированных исследований оценили согласно шкале Newcastle-Ottawa (NOS). Рейтинг качества определили для каждого исследования. При наличии уровня 7 из 9 звезд исследование считается высококачественным.

Результаты

Всего найдено 1112 статей, используя вышеупомянутую технологию поиска. Соответственно критериям включения в анализ вошло 29 статей (Рисунок 3). Двадцать восемь исследований были ретроспективными и 1 проспективного

дизайна, опубликованные с 2003 по 2016 год. Во всех исследованиях проводилось сравнение двух хирургических подходов: симультанной и этапной операций. Характеристика и качество исследований, оцененных по шкале NOS, приведены в Таблице 1.

Таблица 1– Характеристика исследований, включенных в анализ

Автор	Год	Период	Страна	Тип	СИМ			ЭТ			Шкала качества
					n	Возраст	Пол м	n	Возраст	Пол м	
Martin et al.[58]	2003	1984–2001	USA	ретро	134	64	69	106	61	61	9
Weber et al.[122]	2003	1987–2000	France	ретро	35	58	18	62	60	31	8
Chua et al.[107]	2004	1986–1999	USA	ретро	64	63	39	32	61	18	9
Tanaka et al.[116]	2004	1992–2003	Japan	ретро	39	64	20	37	65	25	7
Capussotti et al.[105]	2006	1985–2004	Italy	ретро	31	62,4	18	48	59,3	27	8
Reddy et al.[78]	2007	1985–2006	USA	ретро	135	57	84	475	58	277	8
Yan et al.[123]	2007	нд	Australia	ретро	73	60	33	30	59	15	8
Thelen et al.[118]	2007	1988–2005	Germany	ретро	40	60	24	179	59,7	96	7
Turrini et al.[119]	2007	1994–2005	France	ретро	57	60	25	62	59	28	9
Capussotti et al.[106]	2007	1985–2004	Italy	ретро	70	64,9	40	57	60,8	35	8
Vassiliou et al.[96]	2007	1996–2004	Greece	ретро	25	63	15	78	61	47	7
Slupski et al.[90]	2009	1997–2006	Poland	ретро	28	59,4	18	61	60,2	34	7
Martin et al.[110]	2009	1997–2008	USA	ретро	70	58	38	160	61	91	8
Kaibori et al. [108]	2010	1993–2007	Japan	ретро	32	62,3	17	42	65	27	9
Moug et al. [111]	2010	нд	UK	ретро	32	69	18	32	67	21	9
Van der Pool et al.[121]	2010	2000–2007	NLD	ретро	8	нд	нд	29	нд	нд	6
Luo et al.[109]	2010	1994–2008	China	ретро	129	58	76	276	60	156	8
Brouquet et al.[104]	2010	1992–2009	USA	ретро	43	58	23	72	56	44	8
Haas et al.[29]	2010	1990–2006	France, NLD	ретро	55	56	28	173	58	107	8
Патютко с соавт.[7]	2011	1990–2009	Россия	ретро	61	54,2	29	144	55,2	63	9
Abbott et al.[12]	2012	1993 – 2010	USA	ретро	60	57,5	40	84	53,3	49	9
Slessler et al.[88]	2013	2000–2012	UK	ретро	36	55,5	23	76	62	52	8
Mayo et al.[59]	2013	1982–2011	4 страны	ретро	329	60	185	647	61	396	8
Aslam Ejaz et al.[34]	2014	1990–2012	USA	ретро	111	57	66	105	59	68	9
She et al.[83]	2014	1990–2008	China	ретро	28	65,5	22	88	59	59	9
Пономаренко[8]	2015	2013–2014	Россия	просп	73	52	25	21	54	10	7
Fukam et al.[39]	2016	2006–2013	Japan	ретро	41	65	18	22	65	12	8
Li et al.[53]	2016	2009–2013	China	ретро	60	55,35	38	13	54,46	10	7
Silberhumer et al.[84]	2016	1984–2008	USA	ретро	320	58,6	170	109	59,4	68	6

Продолжение таблицы 1

Автор	Лок. опух. в прямой кишке		Размер МТС в печени (см)		Множеств МТС		Билобарные МТС		Обшир. рез. печени	
	СИМ n(%)	ЭТ n(%)	СИМ	ЭТ	СИМ	ЭТ	СИМn(%)	ЭТ n(%)	СИМ n(%)	ЭТ n(%)
Martin et al.	51(38)	61(58)	31(23)	41(39)	35(26)	64(60)	нд	нд	45(34)	76(72)
Weber et al.	10(29)	24(39)	10(29)	24(39)	6(17)	23(37)	8(23)	42(68)	11(31)	35(56)
Chua et al.	нд	нд	3,7 ± 3,4	3,9 ± 2,8	32(50)	21(66)	16(25)	13(41)	10(16)	13(41)
Tanaka et al.	15(38)	18(49)	24 ± 15	50 ± 40	2,2 ± 1,4	5,3 ± 4,6	14(36)	24(65)	5(13)	22(59)
Capussotti et al.	10(32)	17(35)	4(13)	10(21)	8(26)	16(33)	10(32)	18(38)	31(100)	48(100)
Reddy et al.	54(40)	108(23)	2,5 (1,2–4)	3,5 (2–5,5)	58(43)	280(59)	Нд	нд	36(27)	291(61)
Yan et al.	15(21)	12(40)	27(37)	20(67)	36(49)	7(23)	50(68)	10(33)	53(73)	23(77)
Thelen et al.	6(15)	72(40)	16(40)	78(44)	6(15)	57(32)	15(38)	88(49)	15(38)	142(79)
Turrini et al.	24(42)	20(32)	15(26)	35(56)	15(26)	35(56)	14(25)	37(60)	нд	нд
Capussotti et al.	27(39)	20(35)	24(34)	19(33)	8(11)	10(18)	15(21)	16(28)	24(34)	32(56)
Vassiliou et al.	3(12)	8(10)	19(76)	53(68)	нд	нд	2(8)	12(15)	7(28)	23(29)
Slupski et al.	10(36)	14(23)	3,5 (1–7)	4,1 (1,5–8)	2,9 (1–5)	3,8 (1–7)	нд	нд	9(32)	29(48)
Martin et al.	21(30)	37(23)	3,7 (0,3–8,8)	4 (0,8–13)	3 (1–16)	3 (1–8)	нд	нд	47(67)	40(25)
Kaibori et al.	5(16)	14(33)	3,24 ± 1,93	3,28 ± 1,24	22(69)	8(19)	7(22)	20(48)	8(25)	10(24)
Moug et al.	12(38)	12(38)	нд	нд	нд	нд	нд	нд	7(22)	7(22)
Van der Pool et al.	8(100)	29(100)	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Luo et al.	69(53)	137(50)	нд	нд	48(37)	179(65)	нд	нд	44(34)	133(48)
Brouquet et al.	18(42)	35(49)	2 (1–12)	3 (1–16)	2 (1–10)	3 (1–10)	13(30)	43(60)	15(35)	48(67)
Haas et al.	12(22)	29(17)	39±37	38±30	10(18)	42(24)	17(31)	75(43)	нд	нд
Патютко с соавт.	12(20)	47(33)	18(30)	47(33)	10(16)	53(37)	20(33)	73(51)	30(49)	93(65)
Abbott et al.	34(57)	53(63)	нд	нд	5(8)	27(32)	нд	нд	20(33)	63(75)
Slessor et al.	19(53)	30(39)	7(19)	12(16)	26(72)	48(63)	19(53)	26(34)	23(64)	60(79)
Mayo et al.	91(28)	170(26)	285(87)	141(22)	112(34)	199(31)	124(38)	240(37)	78(24)	250(39)
Aslam Ejaz et al.	28(25)	36(34)	4 (3–5)	4 (3–6)	2 (1–4)	2 (1–4)	35(32)	38(36)	35(32)	59(56)
She et al.	13(46)	19(22)	3,25 (0,8–21)	3,25 (1–20)	2 (1–мн)	2 (1–мн)	8(29)	24(27)	12(43)	54(61)
Пономаренко	31(60)	12(57)	7(13)	6(29)	9(17)	12(57)	21(40)	16(76)	11(21)	12(57)
Fukam et al.	16(39)	12(55)	3 ± 2,3	4,1 ± 7,2	18(44)	14(64)	8(20)	13(59)	9(22)	7(32)
Li et al.	26(43)	7(54)	3 [2, 4]	4 [2, 6]	8(13)	5(38)	15(25)	8(62)	4(7)	3(23)
Silberhumer et al.	143(45)	53(49)	3,6 ± 3,2	5,4 ± 3,5	48(15)	10(9)	нд	нд	107(33)	79(72)

Продолжение таблицы 1

Автор	Летальность n(%)		Койко-день		3-лет ОВ (%)		5-лет ОВ (%)		Медиана ОВ (мес)	
	СИМ	ЭТ	СИМ	ЭТ	СИМ	ЭТ	СИМ	ЭТ	СИМ	ЭТ
	Martin et al.	2(1)	3(3)	18 (7–58)	10 (0–49)	нд	нд	нд	нд	нд
Weber et al.	0	0	17± 9	16± 7	45	45	21	22	35	33
Chua et al.	0	0	11,4±6,7	22,4±17,6	33,1	42,9	28,9	42,9	27	34
Tanaka et al.	0	0	25,6±10,4	23,1±10,3	68	47	53	47	нд	нд
Capussotti et al.	1(3)	0	13,9±10	20,5±8	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Reddy et al.	4(3)	5(1)	8,6±1,8	12,6±2,5	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Yan et al.	0	0	7 ±2,3	15 ±4,5	53	0,49	36	37	37	36
Thelen et al.	4(10)	2(1)	20,05±8	19,85 ±30,78	нд	нд	53	39	нд	нд
Turrini et al.	2(4)	3(5)	18	15	59	57	32	25	46	40
Capussotti et al.	1(1)	0	нд	нд	44,7	54,6	30,8	32	нд	нд
Vassiliou et al.	0	0	12± 6	20± 8	40	44	28	31	нд	нд
Slupski et al.	0	1(2)	12±4	9 ±3	70	55	45	38	51,2	37,6
Martin et al.	2(3)	2(1)	10±14,5	18±8	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Kaibori et al.	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Moug et al.	0	0	12 (8–21)	20 (7–51)	нд	нд	21	24	39	42
Van der Pool et al.	0	0	9 (7–15)	18 (13–95)	нд	нд	73	28	34	40
Luo et al.	2(2)	6(2)	8±1,3	14±1,8	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Brouquet et al.	2(5)	2(3)	нд	нд	65	58	55	48	95	55
Haas et al.	0	0	нд	нд	74	70,3	нд	нд	нд	нд
Патютко с соавт.	2 (3,3)	7 (4,9)	28,8 ±18,6	23,7 ± 11,4	48	55	35	38	32	48
Abbott et al.	2(3)	1(1)	8 (7–11)	14 (11–17)	нд	нд	нд	нд	66,3	65,6
Slessor et al.	2(6)	1(1)	14 (12–18)	18,5 (16–23)	75	64	нд	нд	нд	нд
Mayo et al.	1(0,3)	0	нд	нд	нд	нд	42	44	нд	нд
Aslam Ejaz et al.	1(1)	2(2)	7 (5–9)	13 (12–15)	нд	нд	27	29	32,4	39,6
She et al.	2(7)	1(1)	11,5 (5–110)	18 (7–109)	25	47,1	0	33,3	нд	нд
Пономаренко	0	1(5)	14,5 (10;21)	14 (12;21)	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Fukam et al.	0	0	21 ± 9	32 ± 11	65,6	66,8	23	0	нд	нд
Li et al.	0	0	11 [9, 12]	18 [17, 20,5]	53	10	38,5	38,9	47	48
Silberhumer et al.	нд	нд	11 ± 8	20 ± 9	нд	нд	нд	нд	нд	нд

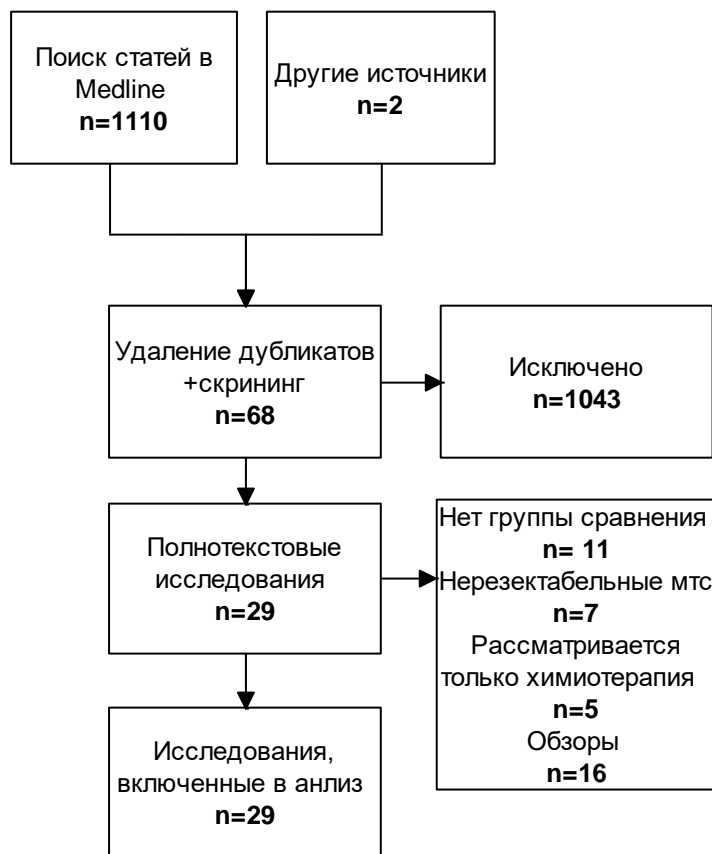


Рисунок 3 – Блок-схема поиска статей (PRISMA)

Проанализировано 5518 больных, из которых 2198 (40%) выполнена симультанная операция (группа Сим) и 3320 (60%) выполнена этапная операция (группа Эт).

Метаанализ распространенности рака

Локализация опухоли приведена в 28 из 29 исследований. В одном исследовании всем больным выполнялись операции только при локализации опухоли в прямой кишке [121]. Анализ приведен для 27 исследований. В целом операции с локализацией рака в прямой кишке при синхронных метастазах КРР в печени в группах симультанной и этапных операций выполняли значительно реже у 775/2126 (36%) и 1077/3259 (33%) соответственно. При оценке однородности групп в публикациях выявлено, что имеются значимые смещения $I^2=59\%$, $p=0,001$ (Рисунок 4).

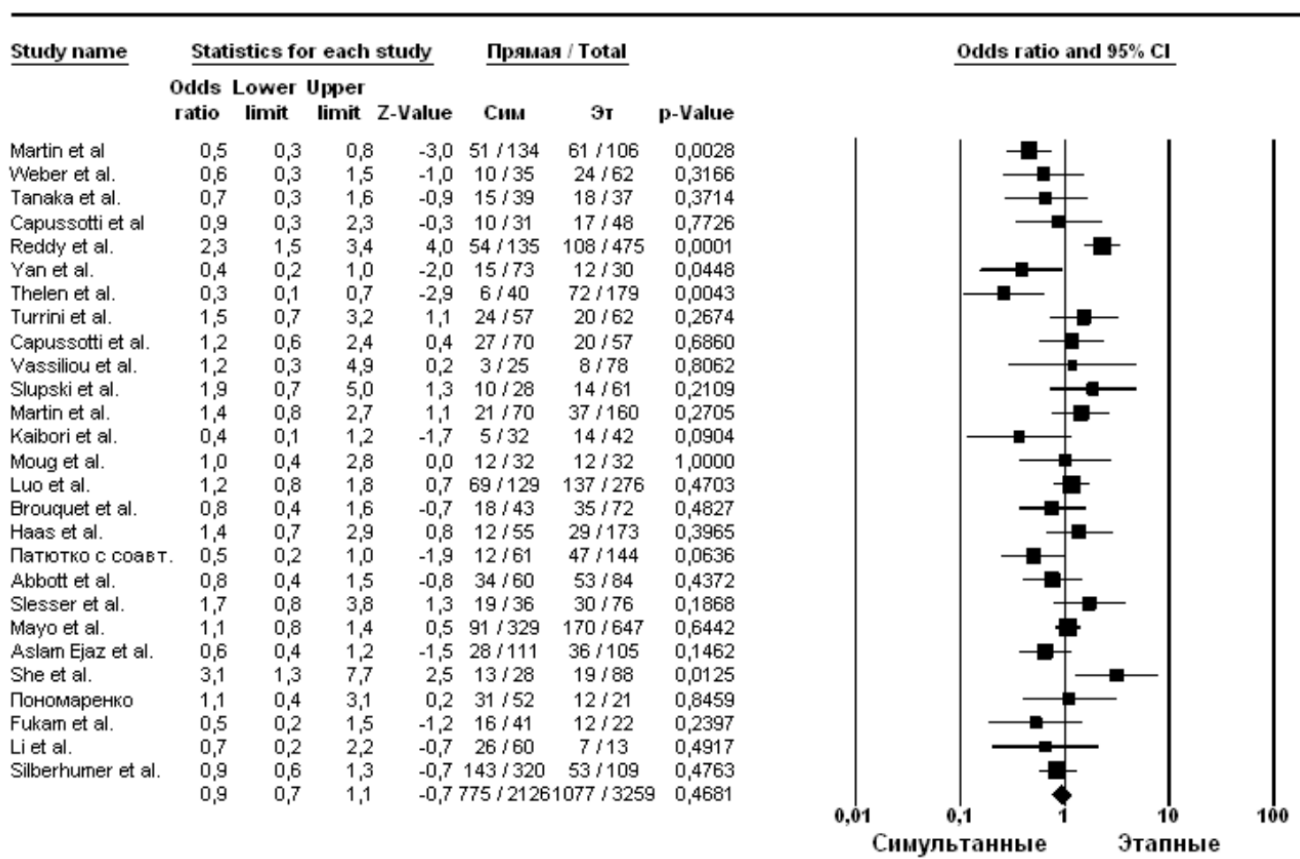


Рисунок 4 – Forest plot метаанализа, оценивающий частоту локализации опухоли в прямой кишке у больных с синхронными метастазами КРР в печени в группах сравнения

Множественные метастазы в печени представлены в 20 из 29 исследований и составили в группе симультанных операций 520/1814 (29%), в группе этапных операций 1110/2658 (42%) ($p=0,007$). При оценке однородности групп в публикациях выявлено, что имеются значимые смещения $I^2=82\%$, $p=0,0001$. Наблюдается преобладание множественных метастазов в печени в группе этапных операций на 40% (Рисунок 5). Билобарные метастазы в печени представлены в 20 из 29 исследований и составили в группе симультанных операций 431/1282 (34%), в группе этапных операций 836/1988 (42%) ($p=0,0004$). При оценке однородности групп в публикациях выявлено, что имеются значимые смещения $I^2=75\%$, $p=0,001$ (Рисунок 6).

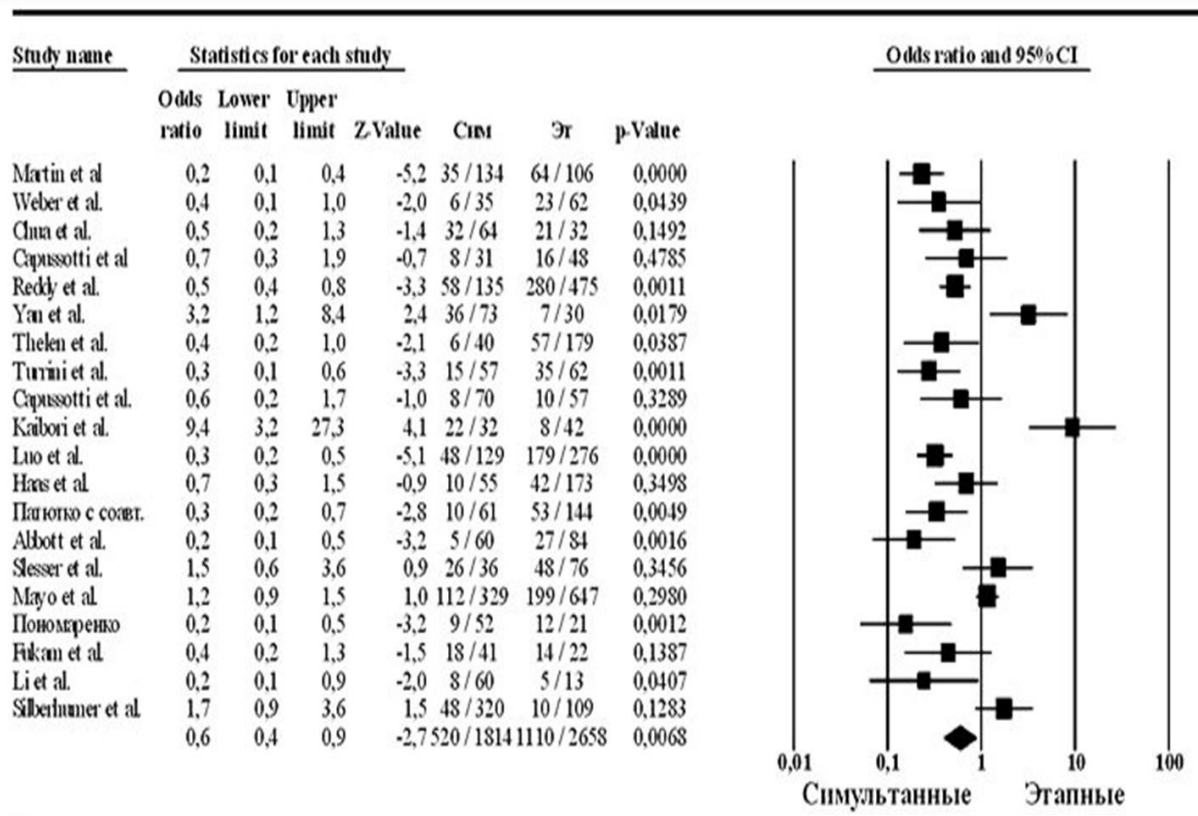


Рисунок 5 – Forest plot метаанализа, оценивающий частоту множественных метастазов в печени у больных с синхронными метастазами КРР в печени в группах сравнения

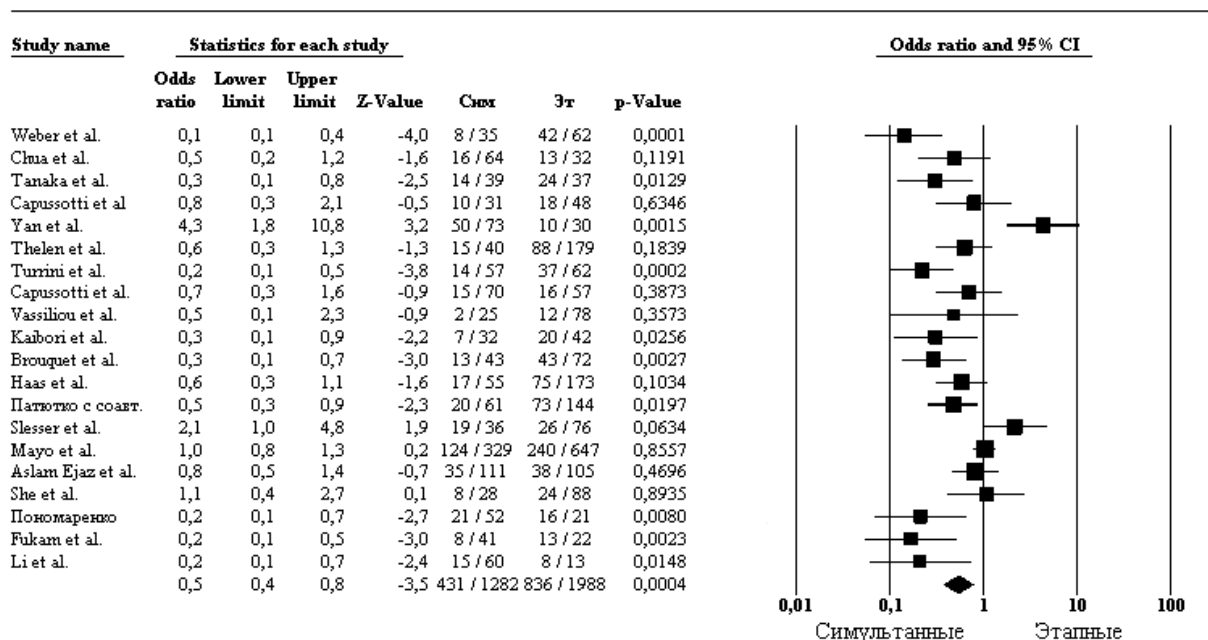


Рисунок 6 – Forest plot метаанализа, оценивающий частоту поражения обеих долей печени у больных с синхронными метастазами КРР в печени в группах сравнения

Метаанализ объема операции на печени и непосредственные результаты

Обширные резекции печени представлены в 25 из 29 исследований и составили в группе симультанных операций 665/2047 (32%), в группе этапных операций 1604/3008 (53%) ($p=0,0001$). Анализ на однородность публикаций выявил их существенную гетерогенность $I^2=82\%$, $p=0,001$. Отмечается явное преобладание на 60% обширных резекций печени в группе этапных операций (Рисунок 7).

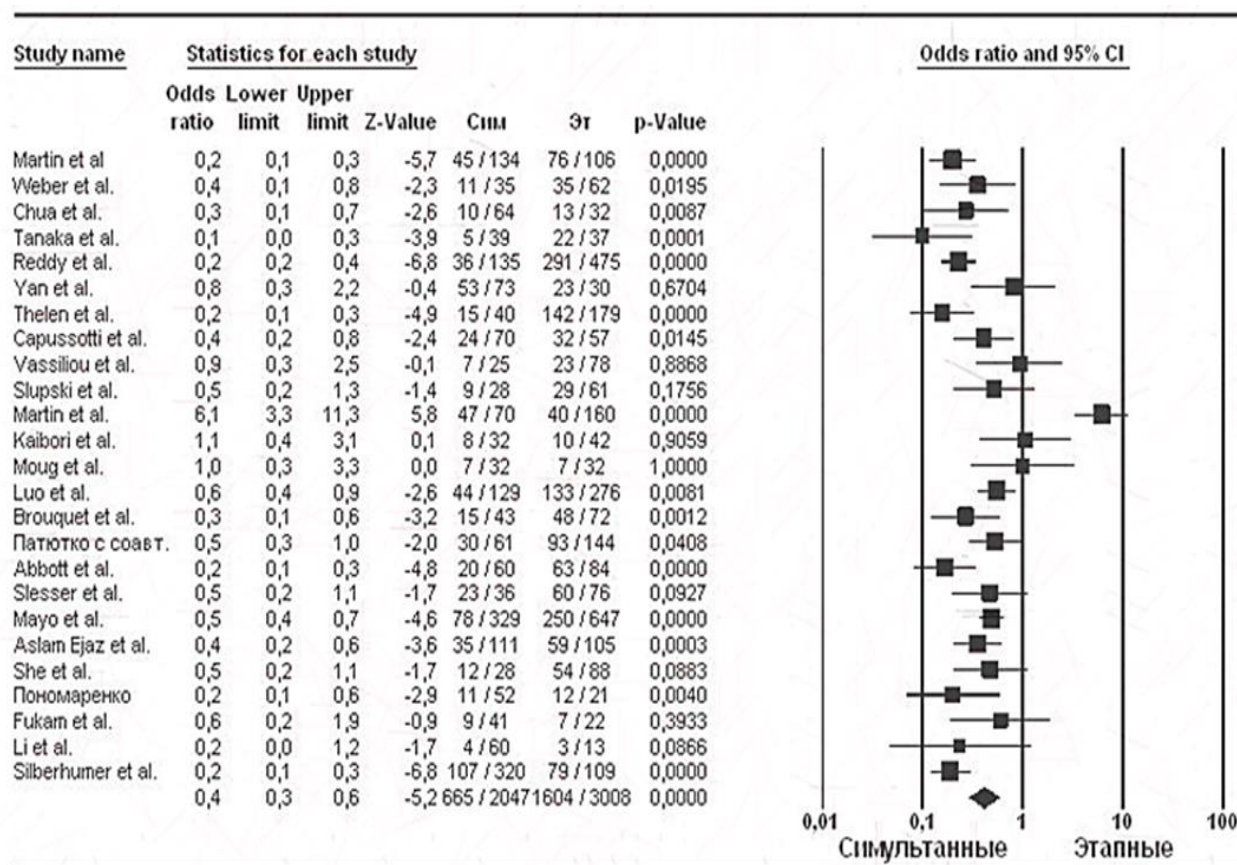


Рисунок 7 – Forest plot метаанализа, оценивающий частоту выполнения обширной резекции печени у больных с синхронными метастазами КРР в печени в группах сравнения

В 7 исследованиях приведены средние значения кровопотери. Кровопотеря между группами статистически не различалась $p=0,37$. Исследования являются гетерогенными $I^2=69\%$, $p=0,003$ (Рисунок 8).

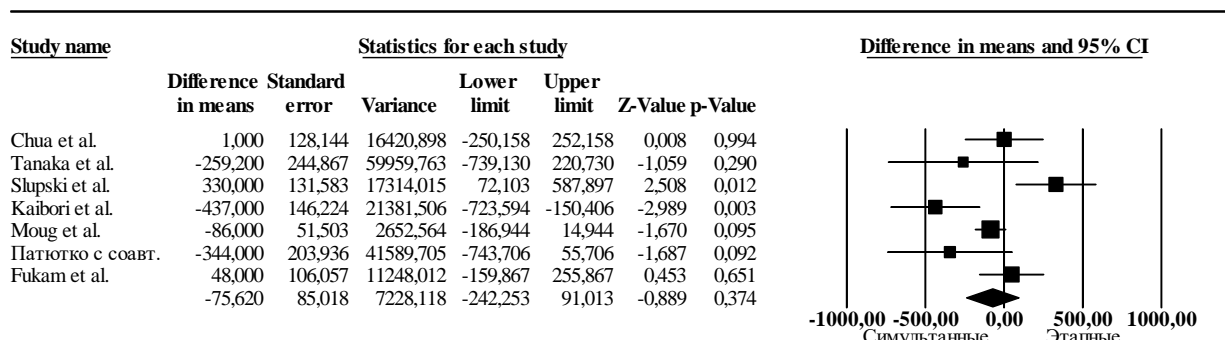


Рисунок 8 – Forest plot метаанализа, оценивающий кровопотерю у больных с синхронными метастазами КРР в печени в группах сравнения

В 27 исследованиях представлены данные по частоте осложнений в группах сравнения. В группе симультанных операций частота осложнений статистически значимо была меньше на 20% в сравнении с группой этапных операций (ОШ=0,8; ДИ 95% (0,7-1,0), $p=0,048$). При анализе на однородность исследований отмечается их гетерогенность $I^2=48\%$, $p=0,003$ (Рисунок 9).

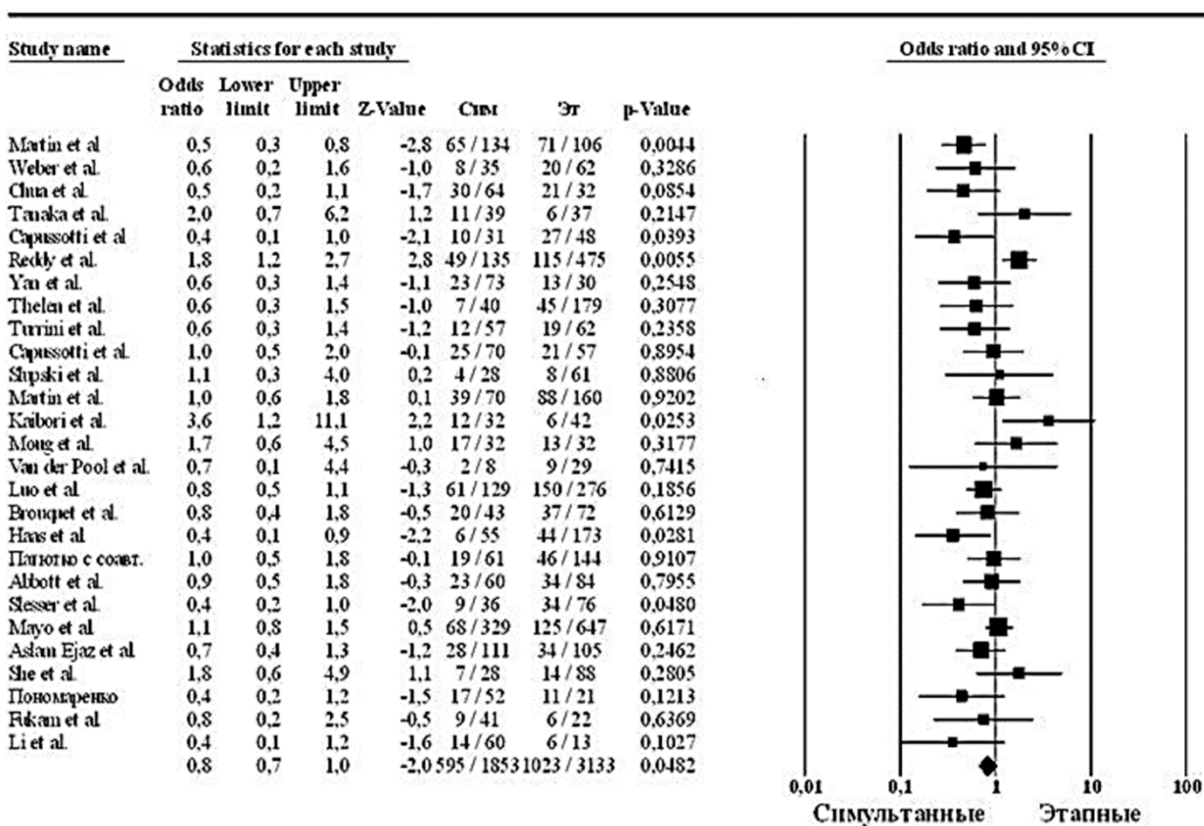


Рисунок 9 – Forest plot метаанализа, оценивающий частоту осложнений у больных с синхронными метастазами КРР в печени в группах сравнения

Частота печеночной недостаточности приведена в 10 исследованиях. В группах симультанной и этапных операций она статистически не различалась (17/660 (2,6%) vs. 44/1109 (4%), $p=0,38$). Исследования являются однородными $I^2=4\%$, $p=0,4$ (Рисунок 10).

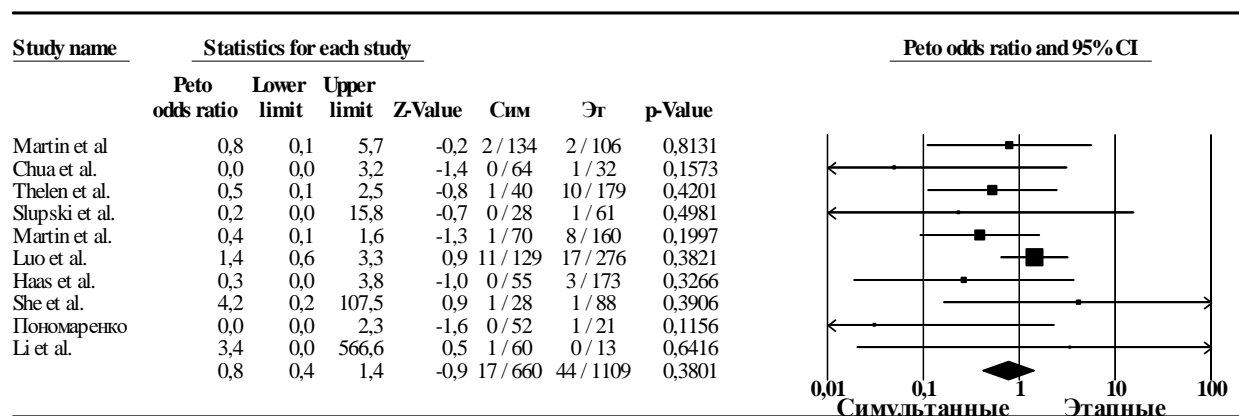


Рисунок 10 – Forest plot метаанализа, оценивающий частоту печеночной недостаточности у больных с синхронными метастазами КРР в печени в группах сравнения

В 11 исследованиях представлены данные по частоте желчных свищей, которая в группе симультанных операций была статистически значимо на 40% меньше в сравнении с группой этапных операций (Peto ОШ=0,6; ДИ95% (0,4-1,0), (23/568 (4%) vs. 71/1000 (7%), $p=0,042$). Исследования являются однородными $I^2=0,0001\%$, $p=0,6$ (Рисунок 11).

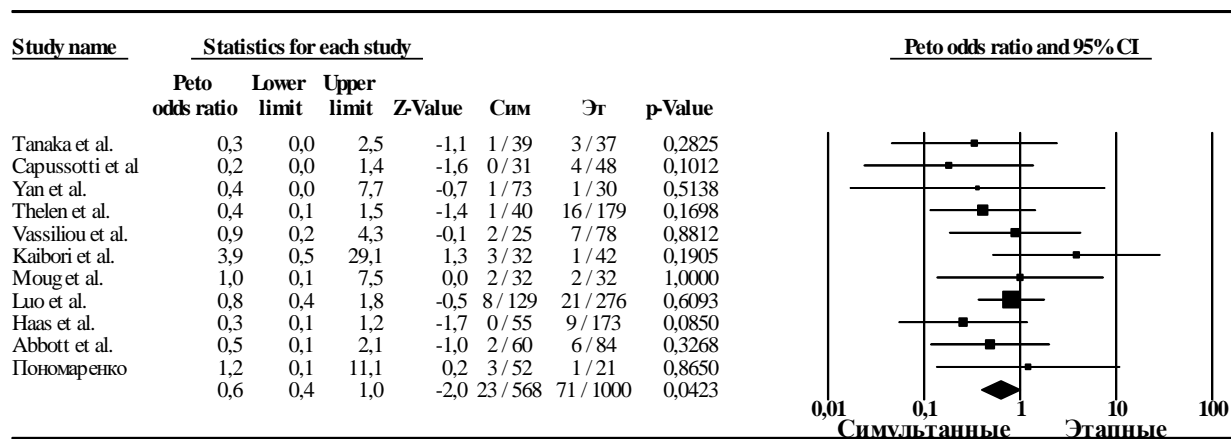


Рисунок 11 – Forest plot метаанализа, оценивающий частоту желчных свищей у больных с синхронными метастазами КРР в печени в группах сравнения

В 13 исследованиях представлены данные по частоте абсцессов, которая в группах симультанных и этапных операций статистически не различалась (69/743 (9%) vs. 83/1146(7%), $p=0,9$). Исследования являются однородными $I^2=26\%$, $p=0,18$ (Рисунок 12).

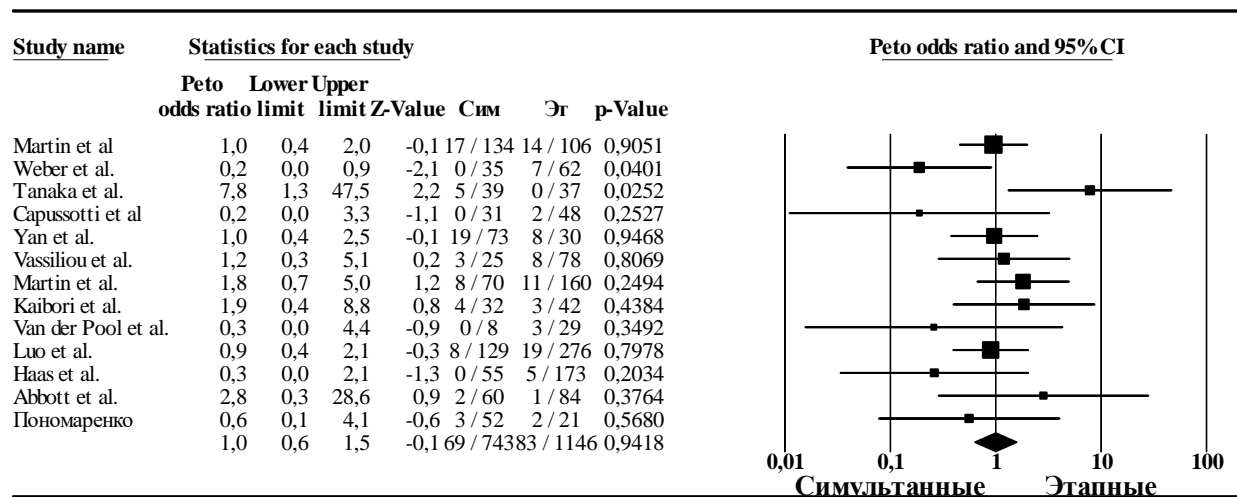


Рисунок 12 Forest plot метаанализа, оценивающий частоту абсцессов у больных с синхронными метастазами КРР в печени в группах сравнения

В 7 исследованиях представлены данные по частоте несостоятельности кишечных анастомозов, которая в группах симультанных и этапных операций так же статистически не различалась (13/380 (3%) vs 22/718 (3%), $p=0,8$). Исследования являются однородными $I^2=0,001\%$, $p=0,9$ (Рисунок 13).

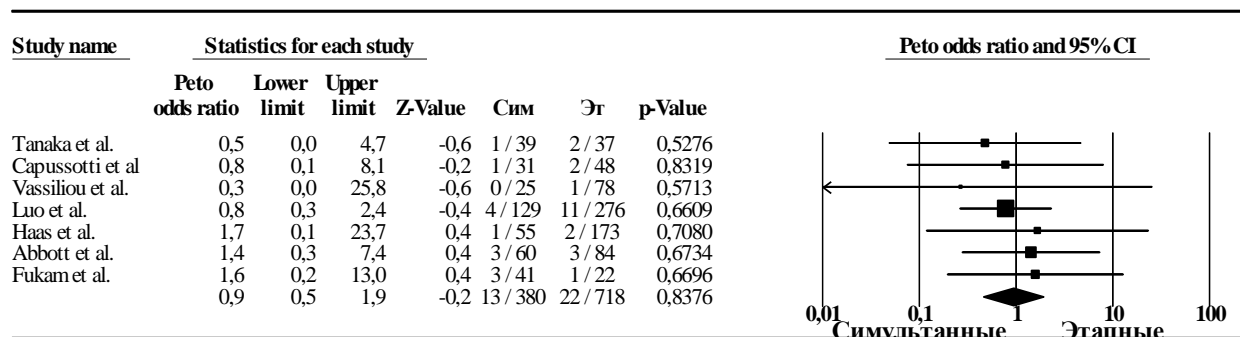


Рисунок 13 – Forest plot метаанализа, оценивающий частоту несостоятельности кишечных анастомозов у больных с синхронными метастазами КРР в печени в группах сравнения

В 17 исследованиях представлены данные по летальности. Уровень летальности в группах симультанной и этапных операций статистически не различался (30/1414 (2%) vs. 37/2661 (1%), $p=0,089$). Исследования являются неоднородными $I^2=33\%$, $p=0,09$ (Рисунок 14).

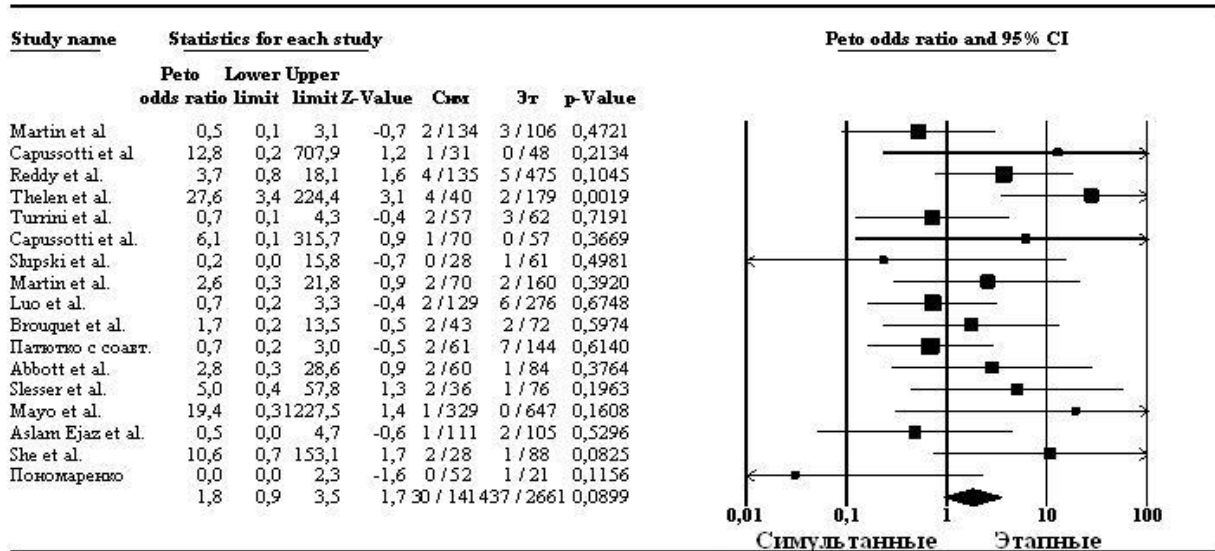


Рисунок 14 – Forest plot метаанализа, оценивающий летальность у больных с синхронными метастазами КРР в печени в группах сравнения

В 15 исследованиях приведены средние значения послеоперационного койко-дня. В группе симультаннных операций статистически значимое уменьшение на 4 послеоперационных койко-дней (ДИ95% от -5,7 до -2,4, $p=0,00001$) в сравнении с суммарным койко-днем в группе этапных операций. Исследования являются гетерогенными $I^2=95\%$, $p=0,0001$ (Рисунок 15).

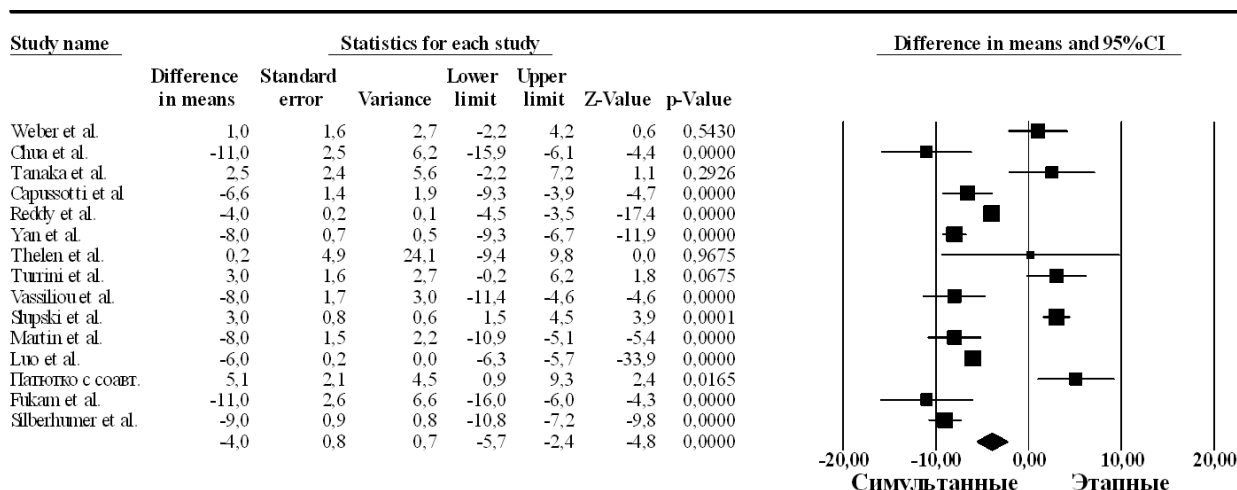


Рисунок 15 – Forest plot метаанализа, оценивающий послеоперационный койко-день у больных с синхронными метастазами КРР в печени в группах сравнения

Метаанализ отдаленных результатов

В 15 исследованиях приведены данные общей трехлетней выживаемости. Общая трехлетняя выживаемость в группах симультанной и этапных операций статистически не различалась – 54% vs. 55%, $p=0,6$. Исследования являются неоднородными $I^2=35\%$, $p=0,09$ (Рисунок 16).

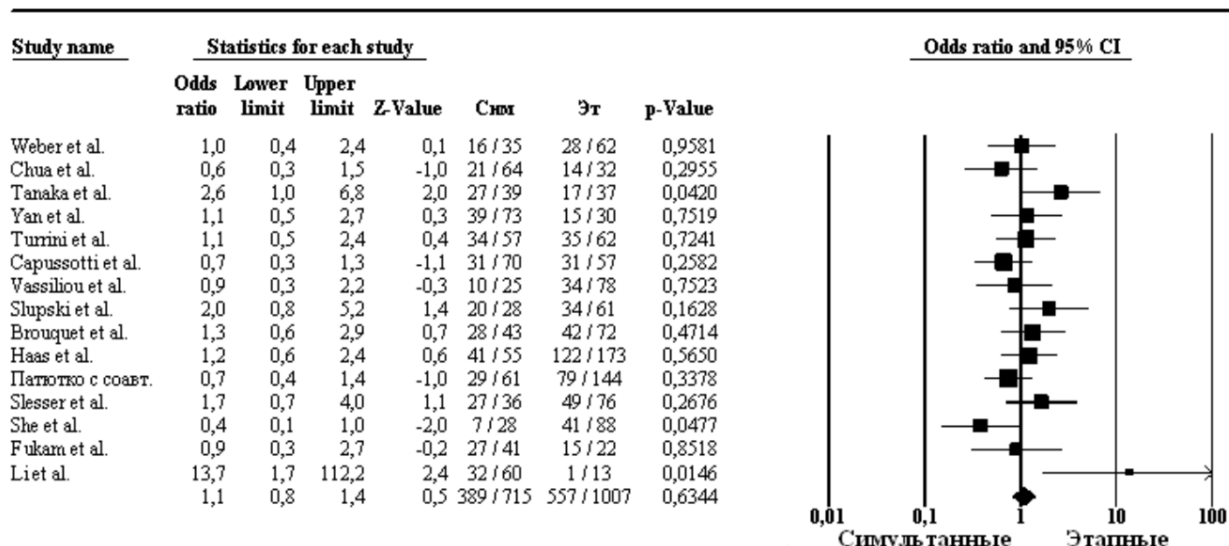


Рисунок 16 – Forest plot метаанализа, оценивающий общую 3-летнюю выживаемость у больных с синхронными метастазами КРР в печени в группах сравнения

В 17 исследованиях приведены данные общей 5-летней выживаемости. Общая 5-летняя выживаемость в группах симультанной и этапных операций

статистически не различалась – 37% vs. 38%, $p=0,4$. Исследования являются однородными – $I^2=15\%$, $p=0,2$ (Рисунок 17).

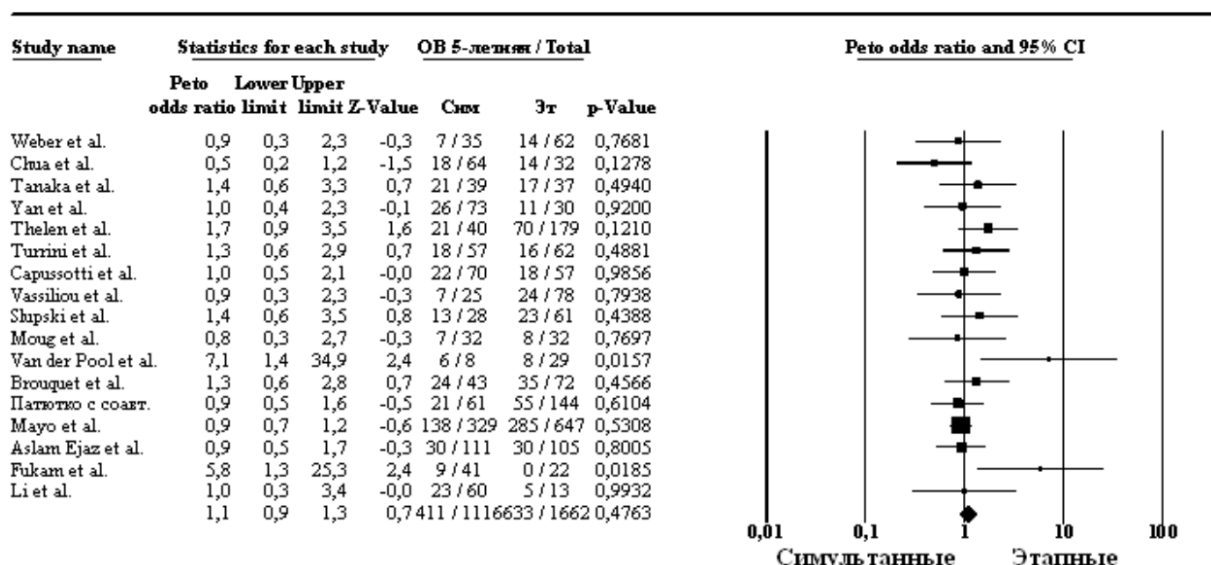


Рисунок 17 – Forest plot метаанализа, оценивающий общую 5-летнюю выживаемость у больных с синхронными метастазами КРР в печени в группах сравнения

Публикационные смещения

Однородность исследований представляли графически с помощью воронкообразного графика, по результатам которого определяли источники, существенно влиявшие на разброс. Учитывая тот факт, что изначально по распространенности болезни и операции на печени сравниваемые группы были неоднородны, то приведение к однородности публикаций закрепляет данное смещение (Таблица 2).

Таблица 2 – Публикационные смещения

	Число исслед	Больные n	ОШ (ДИ 95%)	p	I^2	p, I^2
Локализация	27	1852	0,9(0,7-1,1)	0,4	59%	0,000 1
Множественные мтс	20	1630	0,6(0,4-0,9)	0,007	83%	0,000 1
Билобарные мтс	20	1267	0,5(0,4-0,8)	0,0004	75%	0,000 1

Обширные резекции	25	2269	0,4(0,3-0,6)	0,0000 1	82%	0,000 1
Кровопотеря	7		-75(-242-91)	0,3	69%	0,003
Частота осложнений	27	1618	0,8(0,7-1,0)	0,048	48%	0,003
Печеночная недостаточность	10	61	0,8(0,4-1,4)	0,38	4%	0,4
Желчный свищ	11	94	0,6(0,4-1,0)	0,042	0,001 %	0,6
Абсцессы	13	152	1(0,6-1,5)	0,9	26%	0,18
Несост. анастомоза	7	35	0,9(0,5-1,9)	0,8	0,001%	0,9
Летальность	17	467	1,8(0,9-3,5)	0,089	33%	0,09
Койко-день	15		-4(-5,7 -2,4)	0,0000 1	95%	0,000 1
ОВ 3-летняя	15	946	1,1(0,8-1,4)	0,6	35%	0,09
ОВ 5-летняя	17	1044	1,1(0,9-1,3)	0,4	15%	0,2

Резюме

Проведено сравнение «классического» хирургического подхода, когда опухоль толстой кишки удаляют первым этапом, а метастазы в печени удаляют после проведения неoadьювантной химиотерапии спустя 2-3 месяца вторым этапом и альтернативного подхода, когда опухоль толстой кишки и метастазы в печени удаляют одномоментно. В настоящий момент нет единого взгляда на выбор хирургической тактики у больных с синхронными метастазами КРР в печени. Сторонники классического подхода указывают на то, что проведение химиотерапии, при которой достигается контроль метастазов в печени, служит методом отбора больных для последующей резекции печени и позволяет таким образом исключить больных с быстро прогрессирующим раком. Вторым аргументом служит невозможность выявления оккультных метастазов в остающейся части печени при симультанной операции. Третий аргумент – при симультанной операции увеличиваются риски послеоперационных осложнений и летальности вследствие обширной хирургической травмы [60]. Сторонники симультанных операций указывают на отсутствие рисков осложнений, связанных

со второй операцией при этапном хирургическом лечении. Комбинированное лечение укладывается в оптимальные сроки и, возможно, после симультанной операции выживаемость будет лучше в сравнении с этапными операциями, что обусловлено отсутствием послеоперационного иммунодефицита после второй операции, способствующей быстрому прогрессированию рака [29, 40, 119]. В представленном метаанализе выявлено, что у больных с синхронными метастазами КРР в печени, которым выполнены симультанные операции, частота осложнений оказалась меньше в сравнении с этапными операциями. Послеоперационная летальность, общая трех- и пятилетняя выживаемость в группах была одинакова. В дополнение следует сказать, что послеоперационный койко-день был меньше при выполнении симультанной операции в сравнении с этапной.

Однако на выбор хирургической тактики существенно влияет распространенность опухолевого процесса. Такие факторы, как сопутствующая патология, локализация опухоли, число метастазов, их размер, поражение одной или обеих долей печени определяют объем операции на толстой кишке и печени. В нашем анализе выявлено, что при сопоставимой локализации рака в толстой кишке в группе этапных операций преобладали больные с множественными билобарными метастазами, и, как следствие, в этой группе больных чаще выполняли обширные резекции печени. Можно с уверенностью сказать, что меньшая частота осложнений в группе симультанных операций обусловлена смещением, поскольку для симультанных операций проходил отбор больных с меньшим распространением процесса в печени. Стоит сказать, что все данные носят ретроспективный характер за 20-летний период, а в некоторых случаях представлены совокупные данные нескольких учреждений. 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]. Опрос колоректальных и гепатобилиарных хирургов в Великобритании показал готовность и предпочтение к выполнению симультанных операций у определенной группы больных, однако сама группа не опеределена [77].

Несмотря на, казалось бы, меньшее распространение метастазов в печени, в группе симультанных операций выживаемость оказалась одинаковой с группой этапных операций. Обусловлено это тем, что в группе этапных операций учитываются больные, которым выполнен второй этап хирургического вмешательства. 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 нерезектабельное состояние в процессе многокурсовой химиотерапии. В этой ситуации симультанные операции могут нивелировать данный недостаток этапных операций. Положение, высказанное сторонниками этапных операций, о невозможности выявить оккультные метастазы в печени на момент операции, несостоятельно, поскольку эти метастазы невозможно выявить и при втором этапе хирургического лечения. Химиотерапия призвана воздействовать на оккультные метастазы, что, по мнению сторонников этапных операций с дооперационной химиотерапией, должно сократить частоту рецидива заболевания, чего в действительности не происходит. Вопрос адьювантной, неоадьювантной и периоперационной химиотерапии не решен. В ряде работ показано, что проведение неоадьювантной химиотерапии у больных с осложненной первичной опухолью не приводит к необходимости удалять опухоль толстой кишки [18, 112]. В такой ситуации классическая стратегия отходит на второй план и одномоментное удаление опухоли толстой кишки и метастазов в печени становится предпочтительней.

На наш взгляд последующие исследования должны определить место и безопасный объем симультанной операции у больных с синхронными метастазами КРР в печени. В данном метанализе показано, что даже при локализации опухоли в прямой кишке и метастазах в печени возможно и безопасно выполнять резекцию прямой кишки в сочетании с обширной резекцией печени [64, 105]. Современная диагностика, отработанные технологии операций на печени и толстой кишке, сопровождающиеся малой частотой осложнений и летальности, периоперационное ведение больных выводит на новый уровень симультанные операции. В случаях,

когда невозможно выполнить симультанную операцию вследствие распространённости первичной опухоли или метастазов в печени или наличия выраженной сопутствующей патологии, на первое место выходят этапные хирургические операции (классический подход или обратный – «печень в первую очередь») [13, 17].

В рамках данного метаанализа невозможно осветить все вопросы комбинированного лечения столь сложной категории больных. Остались не рассмотренными вопросы частоты выполнения радикальных операций, возможности проведения разной химиотерапии в зависимости от хирургической тактики. Рассмотрение данных вопросов в рамках ретроспективных данных за более чем 10 летний срок представляется малоинформативным, поскольку заведомо существуют смещения в публикациях, а режимы химиотерапии существенно изменились за последние 10 лет.

Таким образом, 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. Наличие смещений в сравниваемых группах и гетерогенности публикаций, вследствие ретроспективности данных за большой период (до 20 лет), заставляет осторожно подходить к интерпретации полученных данных.

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, в связи с этим определенный интерес может представлять проведенное нами диссертационное исследование.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн 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. Согласно существующему определению, синхронными метастазами считаются метастазы, выявленные в течение 6 месяцев. 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. В связи с этим, в представленном исследовании, синхронными метастазами считали метастазы, выявленные на момент установления диагноза рака ободочной/прямой кишки. 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 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 18).

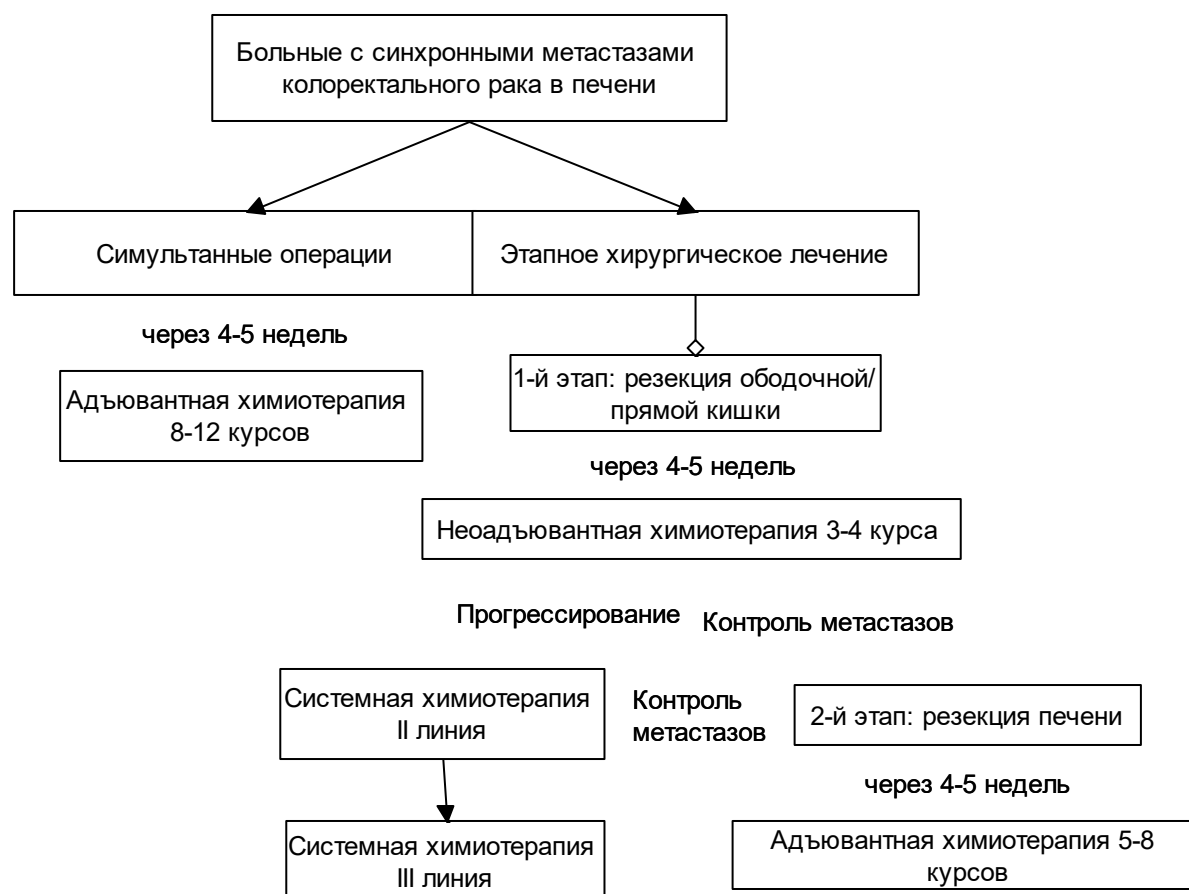


Рисунок 18 – Дизайн исследования: больные с синхронными метастазами КРР в печени

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.

2.2 Тактика комбинированного лечения больных с синхронными метастазами колоректального рака в печени

Больным, которым планировали симультанную резекцию, лечение начали с операции с последующим проведением адъювантной химиотерапии спустя 1 месяц после вмешательства в количестве 8-12 курсов. Больным, которым планировали этапное хирургическое лечение первым этапом удаляли опухоль толстой кишки с последующим проведением 3-4 курсов неоадъювантной химиотерапии спустя 1 месяц после вмешательства. После последнего курса химиотерапии спустя 4-5 недель выполняли второй этап хирургического лечения – резекцию печени. Адъювантную химиотерапию начинали спустя 1 месяц после операции на печени до суммарного количества 8-12 курсов периперационной химиотерапии. У больных в группе симультанных операций адъювантную химиотерапию проводили в режиме FOLFOX/XELOX. В группе этапного хирургического лечения неоадъювантную химиотерапию (перед резекцией печени) проводили в режиме FOLFOX, FOLFIRI или FOLFOXIRI. Прогрессирование во время неоадъювантной химиотерапии, служило показанием для 2-й линии химиотерапии с добавлением таргетной терапии. В составе химиотерапии назначали цетуксимаб при отсутствии мутации в генах семейства RAS, в других случаях – бевацизумаб. Оценку эффекта проводили после 3-4 курсов химиотерапии и при наличии резектабельного состояния выполняли 2-й этап хирургического лечения – резекцию печени. Быстро прогрессирующим больным назначали 3-ю линию химиотерапии. После выполнения резекции печени проводили адъювантную химиотерапию в том режиме, какой был эффективным в неоадъювантном режиме.

2.3 Программа диагностических обследований и планирования операции

2.3.1. Диагностическое обследование

Диагностическое обследование состояло из оценки распространенности опухоли прямой/ободочной кишки и соматического статуса больного.

Обследование на предмет распространенности рака прямой/ободочной кишки включало колоноскопию с биопсией опухоли, осмотр, по возможности, проводили до купола слепой кишки. Компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки выполняли с целью выявления отдаленных метастазов в легких. КТ органов брюшной полости с контрастированием проводили с целью выявления метастазов в печени, их числа и размеров, топического расположения по сегментам, взаимоотношения магистральных сосудисто-секреторных элементов и метастазов в печени, оценки сосудистой анатомии печени, выявления метастазов в лимфатических узлах гепатодуоденальной связки и в забрюшинных лимфатических узлах. При локализации опухоли в ободочной кишке КТ с контрастированием позволяло уточнить её топическое расположение, размеры и вовлеченность окружающих органов. Магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов брюшной полости с контрастированием выполняли после КТ для определения метастазов, не выявленных при КТ, или с целью дифференциального диагноза очагового поражения печени, природа которого по данным КТ не определена (Рисунок 19, Рисунок 20). КТ и МРТ органов малого таза выполняли с целью определения топического расположения опухоли в прямой кишке, её размеров, наличия вовлеченности окружающих органов и тканей, поражения лимфатических узлов мезоректальной клетчатки и запирающего пространства. Позитронно-эмиссионную компьютерную томографию (ПЭТ-КТ) проводили в отдельных случаях для оценки наличия и степени системного поражения при наличии неблагоприятных факторов быстрого прогрессирования рака. Интраоперационное ультразвуковое исследование (УЗИ) печени выполняли с

целью определения окончательной распространенности метастазов в печени. Биопсию очага в печени выполняли только с целью дифференциального диагноза, если по данным МРТ с контрастированием природа очагов в печени была неясна. Уровень маркеров РЭА и СА 19,9 оценивали до лечения, в процессе лечения и при динамическом наблюдении. Таким образом, при первичном обращении больного с диагнозом рак прямой/ободочной кишки с метастазами в печени выполнялась колоноскопия с биопсией опухоли, КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, МРТ органов брюшной полости и малого таза, онкомаркеры являлись базовыми методами обследования для определения тактики лечения больного.

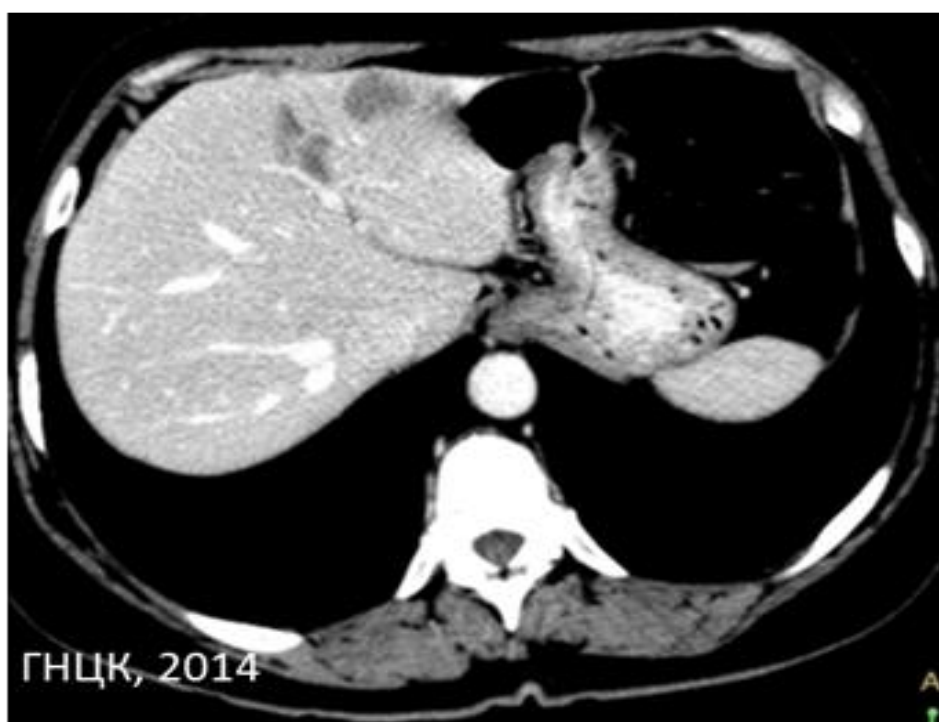


Рисунок 19 – Пациент К., 47 лет, и/б № 858-14. КТ органов брюшной полости, по данным которой в третьем сегменте печени определяется солитарный метастаз 3,5 см в диаметре

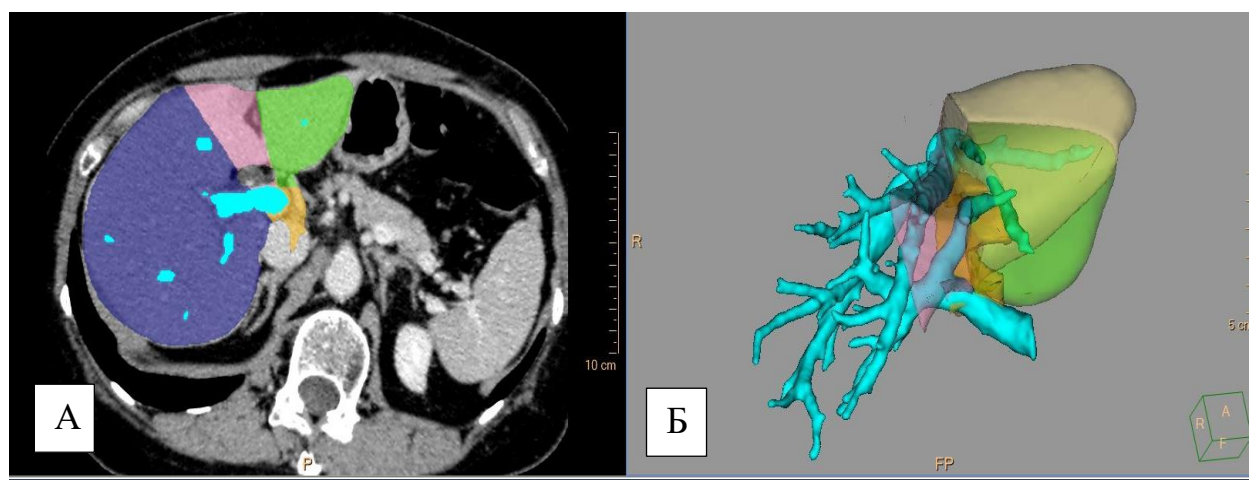


Рисунок 20 – Пациент К., 47 лет, и/б № 858-14. МРТ органов брюшной полости, по данным которой наряду с метастазом в третьем сегменте печени, выявлен метастаз в 4б сегменте печени 0,5 см в диаметре

Соматический статус больного оценивали с помощью функциональных исследований сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной систем и лабораторных анализов. При декомпенсированной сопутствующей патологии проводили её коррекцию до компенсированного состояния. Дополнительно оценивали состояние больного по шкале ASA (Американское общество анестезиологов). Хирургическое лечение в радикальном объеме проводили при значении шкалы 1-2.

2.3.2 Планирование операции

По данным КТ и МРТ оценивали возможность R0 резекции кишки и печени. Для прямой кишки латеральная линия резекции должна быть более 1мм, для печени – негативный край резекции. При планировании обширной резекции печени (три и более сегментов) рассчитывали объем остающейся печени. Расчет объема выполняли с использованием программного обеспечения PHILIPS. В соответствии с внутривенной ангиоархитектоникой проводилось цветовое деление печени на сегменты, и рассчитывался объем каждого сегмента. Далее определяли объем остающихся сегментов печени в процентном отношении к общему объему (Рисунок 21). Одноэтапную резекцию печени выполняли, если остающийся объем печени был равен или больше 30% первоначального объема.



Resection	Volume (cc)	% out of liver
Segment 5	190.6 cc	20.1 %
Segment 6	105.6 cc	11.1 %
Segment 7	104.7 cc	11.0 %
Segment 8	252.2 cc	26.6 %
Atypical	39.3 cc	4.1 %
Total Resected	692.5 cc	73.0 %
Total Remained	258.0 cc	27.0 %

Рисунок 21 – Пациент С., 61 год, и/б №2730-13. Синхронные метастазы рака восходящей ободочной кишки в S8, S6, S5, S4a печени. Планируемый объем операции – правосторонняя гемигепатэктомия с резекцией S4a печени. А) Компьютерная томограмма. Аксиальный срез на уровне деления передних и задних сегментов печени, левая доля поделена на сегменты, правая

доля представлена единым объемом. Б) Реконструирована 3D модель остающихся S4b, S3, S2, S1 печени и анатомия воротной и печеночных вен. С) Расчет объема печени по сегментам и их доля от общего объема печени. Суммарный процент остающейся части печени 27%

Моделирование в 3D режиме позволяет более полно представлять картину топического расположения метастазов в печени, их отношение к магистральным сосудам воротной и печеночных вен. Дополнительно можно сразу проводить плоскость транссекции печени и точно измерять глубину изменения плоскости резекции печени (Рисунок 22, Рисунок 23).

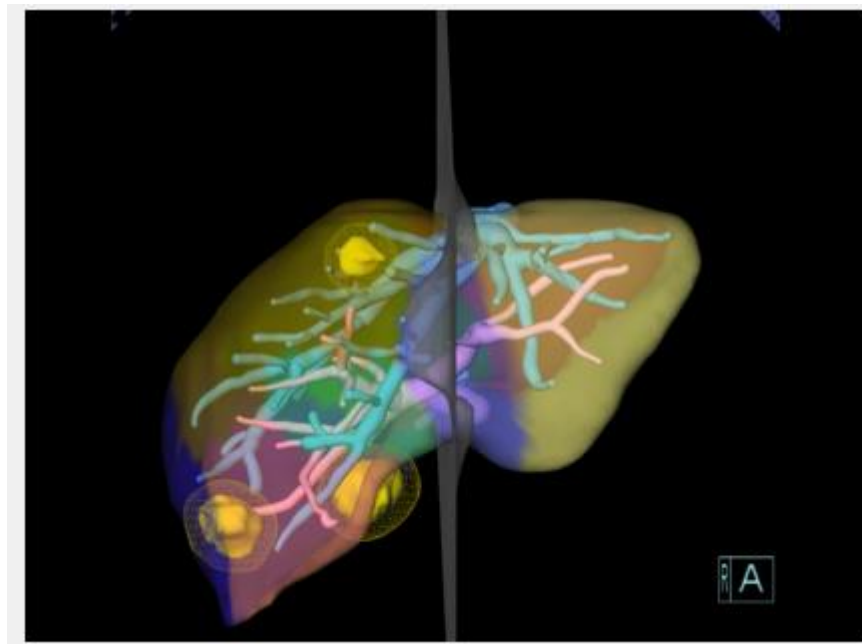


Рисунок 22 – Пациент С., 61 год, и/б №2730-13. 3D реконструкция печени на которой представлено 4 метастаза. Метастаз в 8 сегменте печени расположен близко к правой печеночной вене, метастаз в 5 сегменте печени прилежит к заднелатеральной триаде, метастаз в 4а сегменте печени не виден

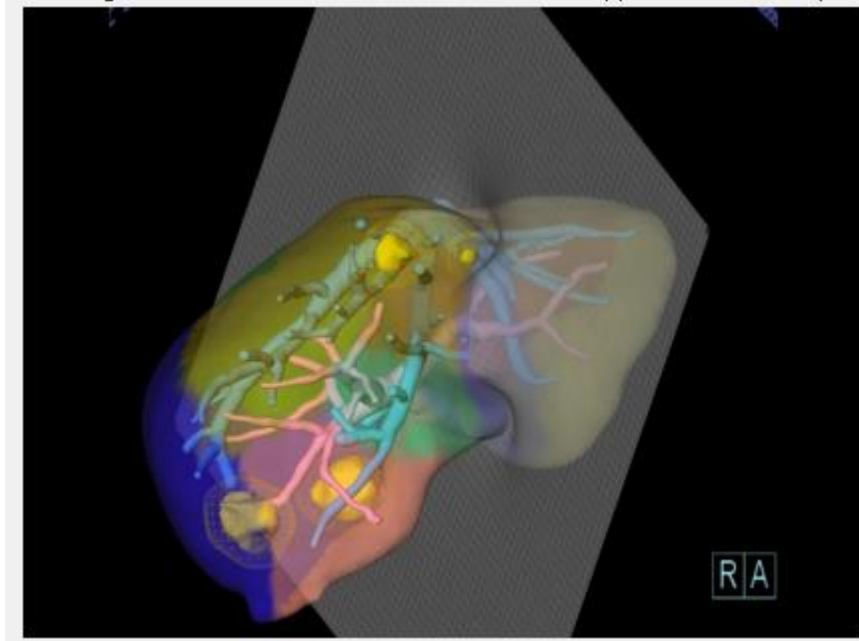


Рисунок 23 – Пациент С., 61 год, и/б №2730-13. 3D реконструкция печени на которой видны все 4 метастаза. В 4а сегменте небольшой метасаз расположен над и медиальной средней печеночной вены. Плоскость резекции проведена с сохранением средней печеночной вены

2.4 Характеристика больных

В соответствии с дизайном исследования по поводу колоректального рака с синхронными метастазами в печени 173 больным проведено хирургическое лечение. Симультанные операции выполнены 129 больным, этапное хирургическое лечение – 44 больным. Группы сравнивались на однородность по клинико-демографическим параметрам (Таблица 3).

Таблица 3 – Характеристика больных

Признак	Симультанные n=129	Этапные n=44	р
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 %)	
рТ			
1-2	8 (6 %)	0	0,2
3-4	121 (94 %)	44 (100 %)	
рN			
0	21 (16 %)	12 (27 %)	0,17
1-2	108 (84 %)	32 (73 %)	
Доли			
Правая	47 (36%)	9(20%)	0,0001
Левая	32(25%)	2(5%)	
Билобарное	50(39%)	33(75%)	
Число метастазов в печени			
Солитарный	2 (1;3) (1-20)	3,5 (2;6) (1-20)	0,0002
Единичные	58 (45 %)	10 (23 %)	
Множественные	51 (39 %)	12 (27 %)	
	20 (16 %)	22 (50 %)	
Размер наибольшего очага*			
<5 см	2,2 (1,5;3,3)(0,5-10)	3,2 (1,5;5,2)(0,8-13)	0,036
≥5 см	111 (86 %)	31 (70 %)	
	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)

Медиана возраста была сопоставима в обеих группах и составила 59 (30-78) и 57 (32-74) лет, соответственно. По частоте мужского и женского пола группы симультанных операций – 68 (53%) и 61 (47%) – и этапного хирургического лечения – 23 (52%) и 21 (44%) – являются равными. В группе симультанных операций и этапного хирургического лечения опухоль чаще была в прямой кишке – 77/129 (60%) и 30/44 (68%) соответственно. Глубина инвазии опухоли Т3-4 в группе симультанных операций составила 121/129 (94%), в группе этапного хирургического лечения 44 (100%), тем не менее, в группе симультанных операций у 8/129 (6%) пациентов отмечен уровень инвазии Т1-2. Метастазы в регионарных лимфоузлах выявлены у 108/129 (84%) в группе симультанных операций и у 32/44 (73%) в группе этапного хирургического лечения. Таким образом, группы симультанных операций и этапного хирургического лечения являются однородными по полу, возрасту, локализации опухоли в толстой кишке, глубине инвазии, и частоте поражений регионарных лимфоузлов. В группе этапного хирургического лечения наблюдается статистически значимое преобладание билобарного поражения печени 33/44 (75%) в сравнении с группой симультанных операций 50/128 (39%), где преобладало монолобарное поражение печени. Таким образом, группы неоднородны по поражению долей печени. В группе этапного хирургического лечения статистически значимо преобладали множественные

метастазы 22/44 (50 %) в сравнении с группой симультанных операций 20/129 (16 %), где преобладали солитарные 58/129 (46 %) и единичные метастазы 51/129 (39 %). Медиана числа метастазов в группе симультанных операций составила 2 (1-20) очага в сравнении с группой этапного хирургического лечения, в которой медиана была статистически значимо больше и составила 3,5 (1-20) очага. Размер метастаза 5 и более см статистически значимо был чаще в группе этапного хирургического лечения - 13/44 (30 %) в сравнении с группой симультанных операций - 18/129 (14 %). Медиана размера наибольшего метастаза в группе симультанных операций составила 2,2 (0,5-10)см и была статистически значимо меньше в сравнении с группой этапного хирургического лечения - 3,2 (0,8-13) см. Учитывая тот факт, что группы статистически неоднородны по числу метастазов и размеру наибольшего метастаза, решено привести к однородности относительно объёма хирургического вмешательства на печени и рассчитать данные показатели при выполнении экономных и обширных резекций печени.

При экономных резекциях печени медиана размера наибольшего метастаза в группе симультанных операций и этапного хирургического лечения составила по 2 см. Медиана числа метастазов в группе симультанных операций составила 1 очаг, а в группе этапного хирургического лечения – 2 очага ($p=0,02$). Учитывая тот факт, что солитарные и единичные метастазы в печени имеют одинаковый прогноз выживаемости, то данные группы являются сопоставимыми по размеру и числу метастазов в печени при экономных резекциях печени.

При обширных резекциях печени медиана размера наибольшего метастаза в группе симультанных операций и этапного хирургического лечения составила 4 см и 4,5 см соответственно и статистически не различалась. Медиана числа метастазов в группе симультанных операций составила 2 очага, а в группе этапного хирургического лечения – 4 очага и статистически не различалась. Данные группы являются сопоставимыми по размеру и числу метастазов в печени при обширных резекциях печени.

Медиана уровня РЭА составил 7 нг/мл в обеих группах. Уровень СА 19-9 в группе симультанных операций составила 11 Ед/мл, а в группе этапного

хирургического лечения – 13 Ед/мл. Данные группы являются однородными по уровню опухолевых маркеров. Стоит отметить, что уровень СА 19-9 оставался в пределах нормы у больных с синхронными метастазами КРР в печени в сравнении с РЭА, значение которого у подавляющего большинства пациентов было повышено.

2.5 Особенности хирургических вмешательств

2.5.1 Хирургический доступ и очередность этапов выполнения симультанной операции

Полноценный доступ к органам при синхронных операциях на кишке и левой половине печени обеспечивался срединной лапаротомией. В случае операции на правой половине печени данный доступ дополняли разрезом передней брюшной стенки перпендикулярно вправо от уровня границы верхней и средней трети срединной лапаротомной раны. При этапном хирургическом лечении резекцию кишки осуществляли из нижнесрединной лапаротомии. Резекцию печени при втором этапе хирургического лечения выполняли из верхнесрединной лапаротомии, дополненной разрезом передней брюшной стенки вправо на уровне нижнего края лапаротомной раны (углообразный разрез типа Черни) (Рисунок 24).

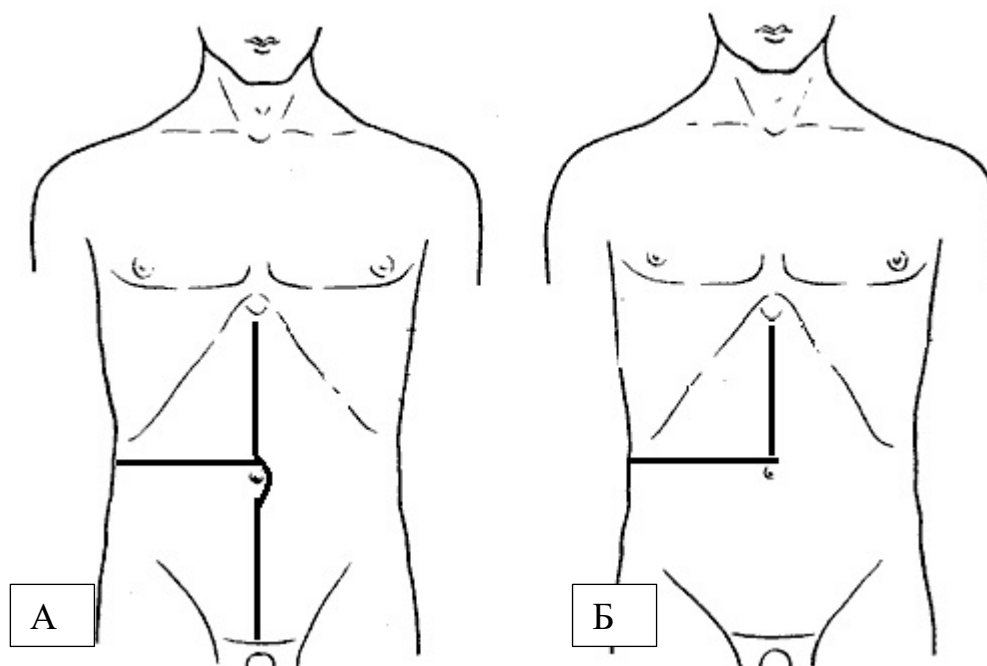


Рисунок 24 – Схема хирургического доступа при симультанных операциях и этапном хирургическом лечении. А) Срединная лапаротомия, дополненная разрезом перпендикулярно вправо в средней трети раны. Б) Углообразный разрез типа Черни

При симультанных операциях первым этапом выполняли резекцию толстой кишки с формированием анастомоза и/или стомы (превентивной или постоянной), затем выполняли резекцию печени. Вопрос очередности формирования анастомоза – до или после резекции печени – является несущественным, поскольку это не сказывается на частоте несостоятельности анастомоза или частоте осложнений воспалительного характера в зоне операции.

2.6 Методика выполнения резекций печени

2.6.1 Атипичная резекция печени

Данную операцию мы выполняли при краевых и/или поверхностно расположенных метастазах в печени. Намечали границу резекции, отступив от метастаза на расстояние 1см. По намеченной линии с использованием классической методики (метод раздавливающих зажимов) или с помощью энергетических инструментов (монополярный и биполярный коагулятор, гармонический скальпель ULTRACISION, коагулятор LigaSure, радиочастотный электрод НАВІВ, ультразвуковой или водоструйный диссектор) производили транссекцию печени (Рисунок 25, Рисунок 26).



Рисунок 25 – Интраоперационная фотография. Пациент Х., 61 год, и/б №7269-15. Метастаз в S8 печени. Под УЗ навигацией намечена линия резекции 8 сегмента



Рисунок 26 – Интраоперационная фотография. Пациент Х., 61 год, и/б №7269-15. По намеченной линии выполнена резекция S8 печени (горизонтальная резекция). С целью окончательного гемостаза на поверхность резекции уложено 2 пластины Тахокомб

2.6.2 Сегментэктомия

Под УЗИ навигацией определяется необходимая сегментарная триада и выбирается наиболее оптимальный доступ к ней. С помощью транссекции печени, то есть фиссуральным способом мы выходили на основание триады и лигировали её, после появления демаркационной линии производили транссекцию печени. Для более эффективного обеспечения фиссурального способа сегментэктомии в сегментарную портальную вену вводили индоцианин зеленый или метиленовый синий.

2.6.3 Бисегментэктомия

Бисегментэктомия II-III. Рассекали связочный аппарат левой доли печени. Граница резекции проходит вдоль серповидной связки со стороны 2-3 сегментов печени. Фиссуральным способом выделяли и лигировали триады II и III сегментов печени с предварительным внепеченочным выделением и взятием на провизорный турникет левой печеночной вены.

Бисегментэктомия VI-VII. Производили мобилизацию правой доли печени от связочного аппарата. Граница проходит по правой портальной щели. На передней поверхности печени граница начинается на середине расстояния между ложем желчного пузыря и правым углом печени, далее идет параллельно правому краю печени и заканчивается у места впадения правой печеночной вены в нижнюю полую вену. Под ультразвуковым наведением по висцеральной поверхности печени определяли оптимальный доступ к заднелатеральной триаде. В этом месте фиссуральным способом выполняли транссекцию печени и выделяли триаду правого латерального сектора и лигировали её. По демаркационной линии производили транссекцию печени с лигированием внутripеченочных трубчатых структур. Альтернативой фиссуральному способу является воротный, при котором после лигирования и пересечения пузыряной артерии, пузыряного протока,

мобилизации и удаления желчного пузыря внепеченочно выделяли и лигировали правые латеральные ветви правой печеночной артерии и правой ветви воротной вены. Намечали границу правой портальной фиссуры печени, по которой осуществляли транссекцию печени.

2.6.4 Гемигепатэктомия

Правосторонняя гемигепатэктомия. Производится мобилизация правой доли печени от связочного аппарата. При воротном способе операцию начинали со скелетизации афферентных и эфферентных структур гепатодуоденальной связки с удалением лимфатических узлов этой области. Производили холецистэктомию от шейки. Пресекали и перевязывали по отдельности все элементы правой триады, после чего появлялась демаркационная линия вдоль срединной портальной фиссуры. Внепеченочно выделяли и лигировали правую печеночную вену. Вдоль срединной портальной фиссуры производили транссекцию печени с лигированием трубчатых структур. При фиссуральном способе после мобилизации правой доли печени и холецистэктомии намечали границу резекции по линии Rex-Cantle, соответствующей срединной портальной фиссуре, и выполняли транссекцию печени с последующим лигированием триады правой доли и правой печеночной вены. Лимфодиссекцию выполняли только при наличии или подозрении на метастазы в лимфоузлах гепатодуоденальной связки (Рисунок 27, Рисунок 28).

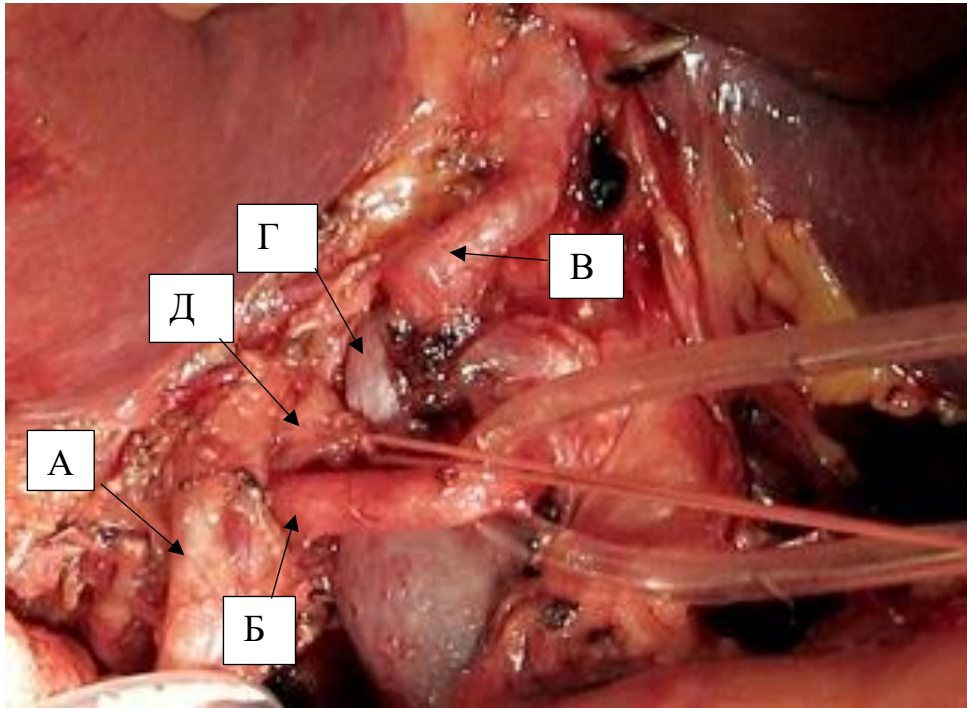


Рисунок 27 – Интраоперационная фотография. Пациент М., 32 года, и/б №2916-13. Первый этап гемигепатэктомии. Выполнена лимфодиссекция гепатодуоденальной связки, выделен общий печеночный проток А, правая Б и левая В печеночные артерии, правая Д и левая Г ветви воротной вены, правая ветвь воротной вены перевязана

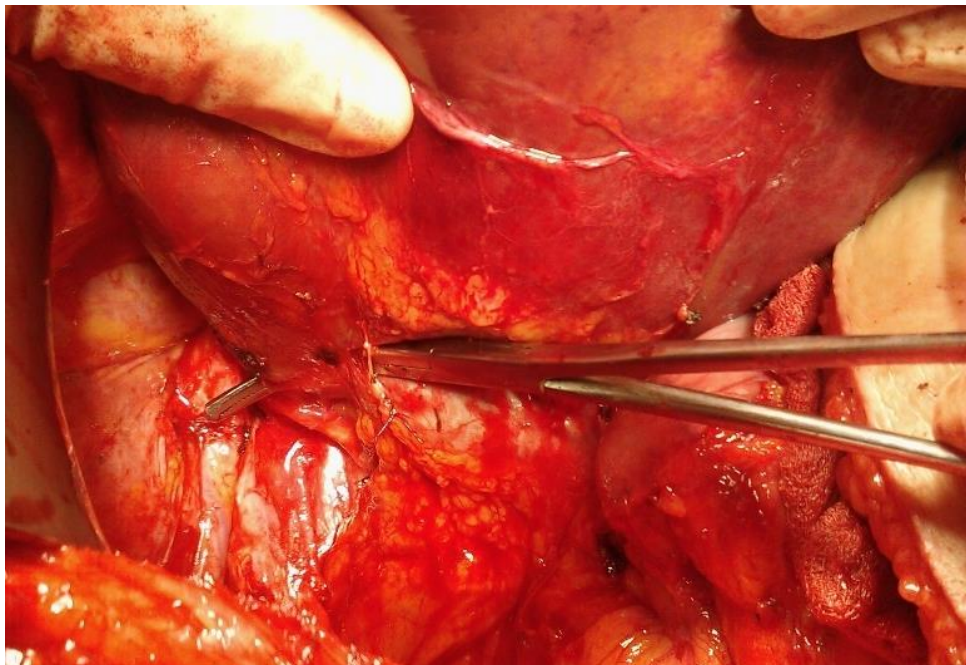


Рисунок 28 – Интраоперационная фотография. Пациент М., 32 года, и/б №2916-13. Второй этап правосторонней гемигепатэктомии. Внепеченочно выделена правая печеночная вена

Левосторонняя гемигепатэктомия. Производится мобилизация левой доли печени от связочного аппарата. При воротном способе операция начинается со скелетизации афферентных и эфферентных структур гепатодуоденальной связки с удалением лимфатических узлов этой области. Производится холецистэктомия от шейки. Пресекаются и перевязываются по отдельности все элементы левой триады. Появляется демаркационная линия вдоль срединной портальной фиссуры. Внепеченочно выделяется пересекается и лигируется левая печеночная вена. Вдоль срединной портальной фиссуры производится транссекция печени с лигированием трубчатых структур. При фиссуральном способе после мобилизации левой доли печени и холецистэктомии намечается граница резекции по линии Rex-Cantle, соответствующей срединной портальной фиссуре, и выполняется транссекция печени с последующим лигированием триады левой доли и левой печеночной вены. Лимфодиссекция выполняется только при наличии или подозрении на метастазы в лимфоузлах гепатодуоденальной связки.

2.6.5 Расширенная гемигепатэктомия

Расширенная правосторонняя гемигепатэктомия (РПГЭ) включает удаление правой доли печени и IV сегмента левой доли печени. Скелетизация гепатодуоденальной связки, отдельное пересечение и лигирование элементов правой портальной триады, мобилизация правой доли печени, внепеченочное пересечение и лигирование правой печеночной вены идентична правосторонней гемигепатэктомии. Граница резекции проходит вдоль серповидной связки с правой стороны. Транссекция паренхимы осуществляется до уровня левой портальной триады и далее вдоль её поверхности до уровня уже обработанной правой портальной триады. Интрапаренхиматозно пересекается и лигируется средняя печеночная вена в кавальных воротах печени. Плоскость резекции проходит до уровня передней полуокружности нижней полой вены (Рисунок 29, Рисунок 30, Рисунок 31). При фиссуральном способе транссекцию осуществляли по правой стороне вдоль серповидной связки до уровня нижней полой вены. В Глиссоновых воротах транссекция проходила до уровня передней полуокружности левой портальной триады и вдоль неё до уровня правой портальной триады с последующим её лигированием и пересечением. В кавальных воротах интрапаренхиматозно или внепеченочно лигируется и пересекается средняя и правая печеночные вены.

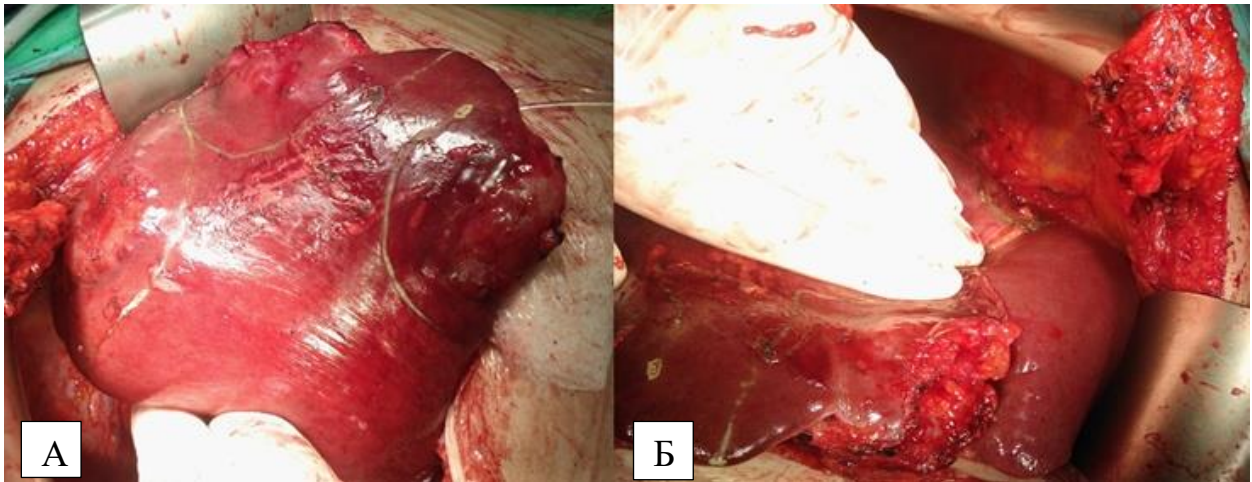


Рисунок 29 – Интраоперационная фотография. Пациент Я., 74 года, и/б № 1483 А) Метастазы в правой доле печени с переходом на S4 печени. Б) Намечена граница резекции вдоль серповидной связки

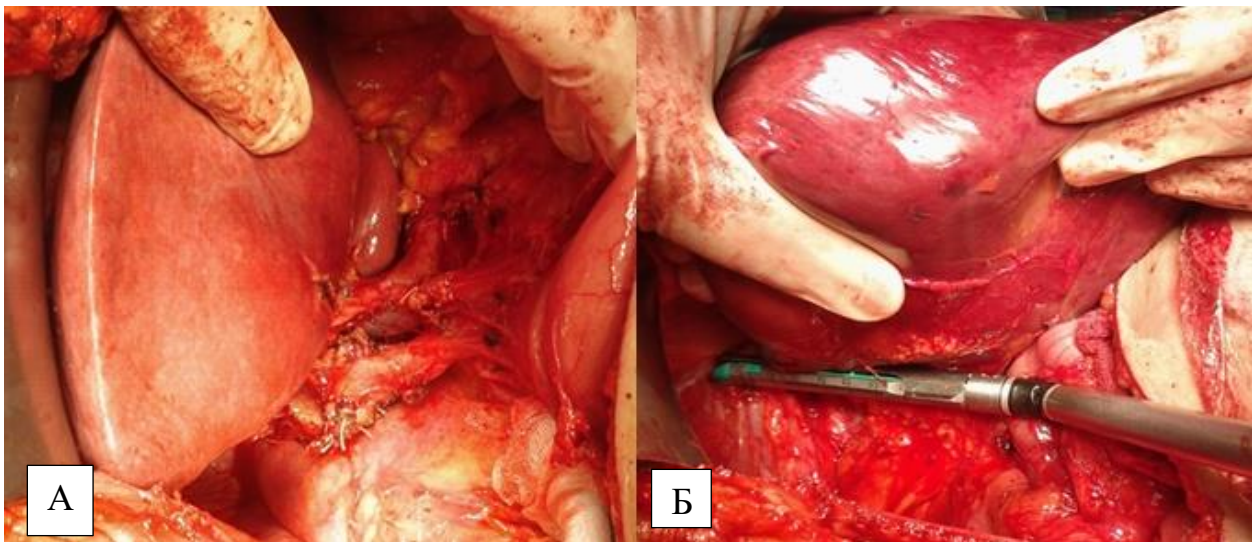


Рисунок 30 – Интраоперационная фотография. Пациент Я., 74 года, и/б №1483-14. А) Лимфодиссекция гепатодуоденальной связки с пересечением по отдельности элементов правой триады. Б) Внепеченочно выделена правая печеночная вена и прошита аппаратом ECHOLON



Рисунок 31 – Интраоперационная фоторафия. Пациент Я., 74 года, и/б №1483-14. Оставшаяся часть печени - II и III сегменты печени

Расширенная левосторонняя гемигепатэктомия (РЛГЭ) включает удаление левой доли печени и переднемедианного сектора. При воротном способе производится скелетизация гепатодуоденальной связки, отдельное пересечение и лигирование элементов левой портальной триады, сосудисто-секреторной ножки правого парамедианного сектора, мобилизация левой доли печени, внепеченочное лигирование левой и средней печеночной вены. Граница резекции проходит по правой портальной фиссуре, начинающейся от середины между ложем желчного пузыря и правым углом печени, идёт параллельно правому краю печени и оканчивается у места впадения правой печеночной вены в нижнюю полую вену. При фиссуральном способе транссекция паренхимы осуществляется до уровня правой портальной триады и далее вдоль её поверхности до уровня уже пересеченной левой портальной триады. При этом ключевым моментом является транспаренхиматозный передний доступ по правой портальной фиссуре к сосудисто-секреторной ножке правого парамедианного сектора. Внепеченочно или интрапаренхиматозно пересекается и лигируется левая и средняя печеночная вена в кавальных воротах печени. Плоскость резекции проходит до уровня передней поверхности первого сегмента печени (Рисунок 32). При фиссуральном способе

транссекцию осуществляли по правой портальной фиссуре. В Глиссоновых воротах транссекция проходит до уровня передней полуокружности заднелатеральной триады и далее вдоль неё с пересечением и лигированием переднемедианной триады до левой портальной триады с последующим её пересечением и лигированием.

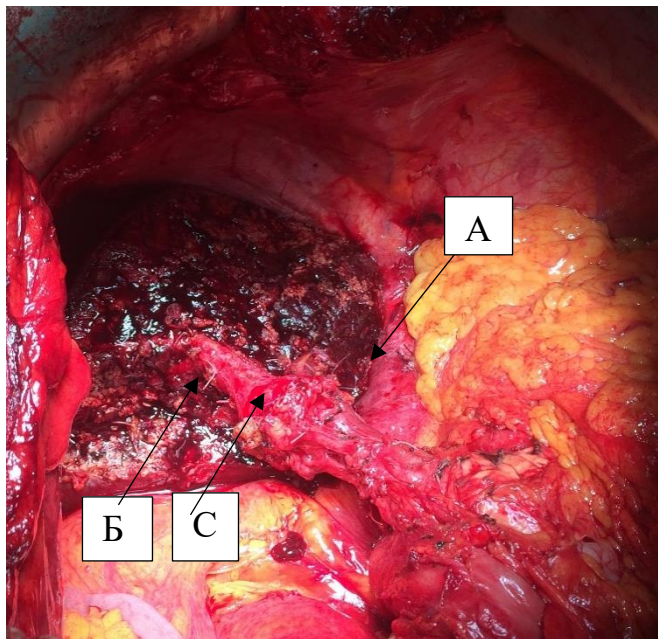


Рисунок 32 – Интраоперационная фотография. Пациент Ш., 30 лет, и/б №2895-15. Окончательный вид расширенной левосторонней гемигепатэктомии с сегментэктомией I. Нижняя полая вена А, заднелатеральная триада Б, культя правой переднемедианной триады С

2.6.6 Центральная резекция печени

Центральная резекция печени включает удаление правого переднемедианного сектора и IV сегмента печени. Граница резекции соответствует расширенной правосторонней и расширенной левосторонней гемигепатэктомии. Отличие заключается только в сохранении Глиссоновых ворот печени и правой и левой печеночных вен (Рисунок 33, Рисунок 34, Рисунок 35).

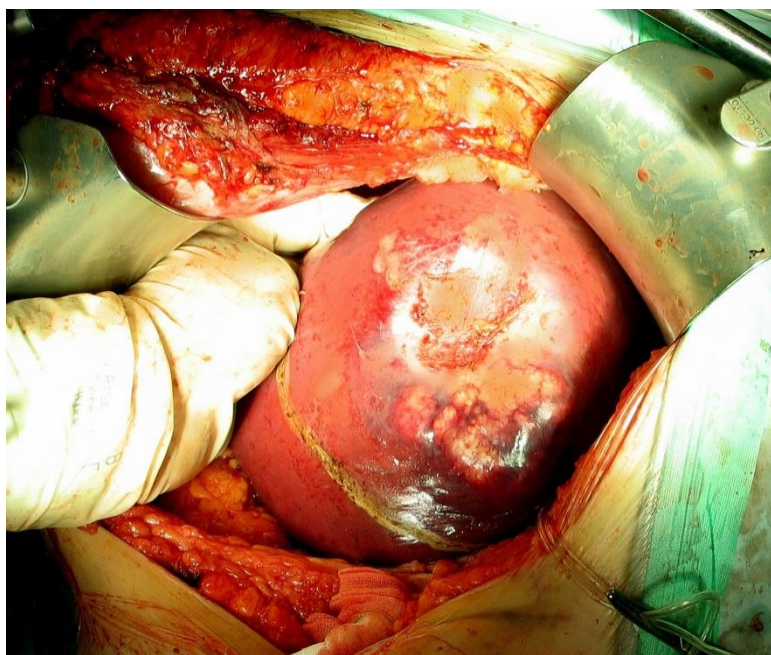


Рисунок 33 – Интраоперационная фотография. Пациент В., 67 лет, и/б № 6374-13. Метастаз расположен в центральном отделе печени. Намечена правая линия резекции под УЗ навигацией как при расширенной левосторонней гемигепатэктомии

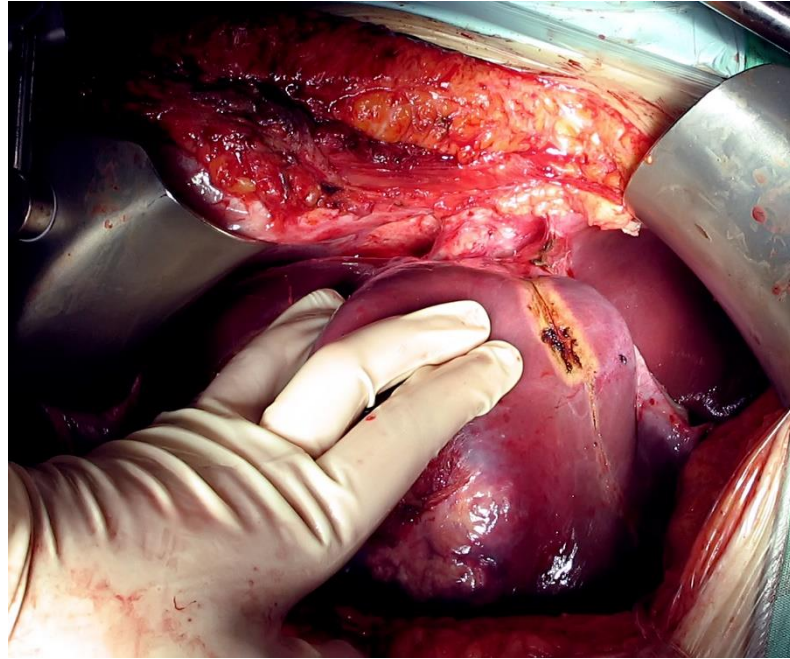


Рисунок 34 – Интраоперационная фотография. Пациент В., 67 лет, и/б № 6374-13. Намечена левая линия резекции под УЗ навигацией как при расширенной правосторонней гемигепатэктомии



Рисунок 35 – Интраоперационная фотография. Пациент В., 67 лет, и/б № 6374-13. Окончательный вид центральной резекции печени

2.7 Профилактика кровопотери

Основным способом профилактики кровопотери является прекращение притока и оттока крови удаляемой части печени. Анатомические резекции печени (сегментэктомии, секторэктомии, гемигепатэктомии) начинаются с пересечения афферентных структур и тем самым прекращается приток крови. При недостаточном прекращении афферентного кровотока к отдельным анатомическим зонам печени применяли приём Прингла, заключающийся в полном пережатии структур гепатодуоденальной связки. При высоком риске травмы печеночных вен в области кавальных ворот печени или необходимости резекции нижней полой вены применяли пережатие надпеченочного и подпеченочного сегментов нижней полой вены. С целью уменьшения паренхиматозного кровотечения во время транссекции печени использовали водоструйный диссектор для разделения паренхимы и биполярный коагулятор ViClamp с целью коагуляции трубчатых структур. Незначительное паренхиматозное кровотечение останавливали биполярной и аргон-плазменной коагуляцией, гемостатической губкой «Тахокомб» и/или гемостатической пеной Surgeflo.

2.8 Режимы химиотерапии, оценка эффекта и токсичности химиотерапии

Токсичность химиотерапии оценивали по шкале NCIC-CTC v.3.0. Результат дооперационной химиотерапии в группе этапного хирургического лечения оценивали в соответствии со шкалой RECIST v.1.0 (Response Criteria In solid Tumors) на основании данных КТ или МРТ органов брюшной полости до и после химиотерапии.

Используемые режимы химиотерапии:

Режим FOLFOX-6: Оксалиплатин 100 мг/м^2 + Лейковорин 200 мг/м^2 двухчасовая инфузия в первый день + 5-Фторурацил 400 мг/м^2 внутривенно струйно и далее инфузия 5-Фторурацила $2600\text{-}3000 \text{ мг/м}^2$ 46 часов каждые две недели.

Режим XELOX: Оксалиплатин 130 мг/м^2 внутривенно двухчасовая инфузия в 1-й день, капецитабин 1000 мг/м^2 per os с 1-го по 14-й день каждые 3 недели.

Режим FOLFIRI: Иринотекан 180 мг/м^2 в 1-й день + Лейковорин 200 мг/м^2 двухчасовая инфузия в первый день + 5-Фторурацил 400 мг/м^2 внутривенно струйно и далее инфузия 5-Фторурацила $2600\text{-}3000 \text{ мг/м}^2$ 46 часов каждые две недели.

Режим FOLFOXIRI: Иринотекан 165 мг/м^2 1-й день, оксалиплатин 85 мг/м^2 1-й день + лейковорин 200 мг/м^2 1-й день, + 5-Фторурацил 400 мг/м^2 внутривенно струйно и далее инфузия 5-фторурацила 2400 мг/м^2 46 часов каждые две недели.

2.9 Динамическое наблюдение

Всем больным после симультанной операции и законченного этапного хирургического лечения, после выписки из стационара, рекомендовали прохождение обследования каждые 3 месяца на протяжении 2-х лет от даты операции и далее каждые полгода в течение 3-х лет (Таблица 4). Обследование включало КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, РЭА и СА 19,9 при каждом визите в клинику в соответствии с графиком. В случае высокого риска рецидива метастазов в печени вместо КТ органов брюшной полости рекомендовали прохождение МРТ брюшной полости каждые 2 месяца на протяжении двух лет.

Таблица 4. Объем и сроки обследования больных при динамическом наблюдении.

Исследование	Наблюдение в течение 5 лет	
	1-й, 2-й год	3-й, 4-й, 5-й год
КТ орг. грудной клетки	1 раз/3 месяца	1 раз/6 месяцев
КТ орг. брюшной полости	1 раз/3 месяца	1 раз/6 месяцев
КТ м/таза	1 раз/3 месяца	1 раз/6 месяцев
МРТ орг. брюшной полости (Вместо КТ орг. брюшной полости при высоком риске рецидива)	1 раз/2 месяца	-
РЭА, СА 19,9	1 раз/3 месяца	1 раз/6 месяцев
Колоноскопия	1 раз в год	1 раз в год

При отсутствии рецидива в течение указанного времени больному выполняли КТ органов брюшной полости каждые полгода. Колоноскопия выполнялась один раз в год на протяжении 5 лет.

2.10 Статистический анализ

Данные больных вносили в разработанный регистр в Microsoft Access 2013. Распределение непрерывных данных оценивали с помощью теста Шапиро-Уилко. Непрерывные данные с нормальным распределением описывали средним и стандартным отклонением, группы сравнивали критерием Стьюдента. Непрерывные данные с непараметрическим распределением описывали медианой и квантилями, группы сравнивали критерием Манна-Уитни. Бинарные данные сравнивали критерием χ^2 с поправкой Йейтса при ожидаемых частотах ≥ 5 , в других случаях критерием Фишера. Логистическую регрессию проводили для определения факторов, влияющих на бинарный исход. Результаты представлены отношением шансов и 95% доверительным интервалом (95%ДИ). Выживаемость оценена методом Каплан-Майер. Точкой начала отсчета выживаемости являлась дата хирургического лечения. Кокс-регрессионный анализ проводили для определения факторов, влияющих на общую и безрецидивную выживаемость. Результаты представлены отношением рисков и 95% доверительным интервалом (95%ДИ). Сравнение групп проводили лог-ранговым тестом. Нулевую гипотезу отклоняли при ошибке первого рода равной или менее 5%. Анализ проводили с помощью программы Statistica 13,3 (Tibco, США).

Резюме

В ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России с января 2013 года по апрель 2017 года проведено проспективное клиническое нерандомизированное одноцентровое исследование, в которое 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 на однородность по объему резекции печени. При таком распределении больных группы стали однородны по числу и размеру метастазов в печени.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ И АДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С СИНХРОННЫМИ МЕТАСТАЗАМИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ

3.1 Неoadьювантная химиотерапия

В соответствии с дизайном исследования неoadьювантная химиотерапия проводилась только в группе этапного хирургического лечения перед резекцией печени у 35/44 (80%) больных: в режиме Folfox - у 17 /44 (39%), Xelox - у 13/44 (30%), Folfiri у 2 (4%), Folfoxiri – у 3(7%), (Таблица 5.). По различным причинам химиотерапию не проводили у 9/44 (20%) больных.

Таблица 5 – Режимы химиотерапии при проведении неoadьювантной химиотерапии

Схемы химиотерапии	Этапное хирургическое лечение n=44
	I линия химиотерапии
Xelox	13(30%)
FolFox	17(39%)
Folfoxiri	3(7%)
Folfiri	2(4%)
Не проводили	9(20%)

Медиана количества курсов проведения неoadьювантной химиотерапии составила 4(4:5). Медиана длительности проведения химиотерапии составила 2,5 (1,7:4) месяца. Медиана времени между операциями у больных без неoadьювантной химиотерапии составила 1,9 (1,8:2,4) месяца.

Проведен анализ ответа опухоли на проведение неoadьювантной химиотерапии согласно шкале RECIST (Таблица 6). Частичный ответ опухоли

наблюдали у 8/35 (23%), стабилизацию у 20/35 (57%), прогрессирование у 7/35 (20%). Таким образом, контроль болезни составил 28/35 (80%). Среди 7 больных с прогрессированием вторая линия химиотерапии проведена у 3 больных и достигнута стабилизация, у 4/7 больных принято решение о выполнении резекции печени с последующим проведением второй линии химиотерапии. Количество курсов второй линии химиотерапии у 3/7 больных составило 2, 4, 6 курсов.

Таблица 6 – Результаты ответа опухоли на проведение неoadъювантной химиотерапии

Ответ метастазов на химиотерапию	Этапное хирургическое лечение	
	I линия химиотерапии n=35	II линия химиотерапии n=7
Частичный	8(23%)	-
Стабилизация	20(57%)	3
Прогрессирование	7(20%)	-

Схема проведения неoadъювантной химиотерапии приведена на Рисунок 36.



Рисунок 36 – Схема проведения неoadъювантной химиотерапии

Проведен анализ причин выполнения R1 резекции печени в зависимости от ответа опухоли на лечение. Среди 35 больных с проведённой неoadьювантной химиотерапией у 5/35 (14%) выполнена R1 резекция печени (Таблица 7). R1 резекция печени при частичном ответе опухоли выполнена у 2/8, при стабилизации у 2/20, при прогрессировании у 1/7. Полученные значения статистически не различаются, $p=0,6$. Таким образом, ответ опухоли не влияет на частоту выполнения радикальной операции на печени.

Таблица 7 – Частота выполнения резекции печени в зависимости от ответа опухоли на проведение неoadьювантной химиотерапии

Ответ метастазов на химиотерапию	Второй этап - резекция печени	
	Резекция R0	Резекция R1
Частичный	6	2
Стабилизация	18	2
Прогрессирование	6	1
Всего	30	5

С целью определения зависимости частоты R1 резекции от ответа опухоли при проведении химиотерапии выполнен ROC-анализ (Рисунок 37). По данным анализа взаимосвязь между ответом на химиотерапию и частотой выполнения R1 резекции печени отсутствует (Площадь под ROC-кривой 0,51, $p=0,86$).

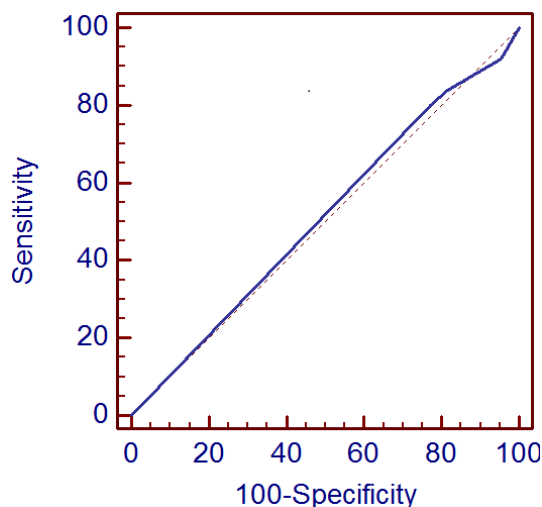


Рисунок 37 – ROC-кривая зависимости ответа опухоли при проведении химиотерапии на частоту R1 резекции

3.2 Адьювантная химиотерапия

В соответствии с дизайном исследования в группе симультанных операций больные получали только адьювантную химиотерапию спустя 1-2 месяца после хирургического вмешательства. В группе этапного хирургического лечения адьювантная химиотерапия проводилась как этап периоперационной химиотерапии также спустя 1-2 месяца после операции на печени. В группе симультанных операций из 129 больных химиотерапия проведена у 117 (91%). Из оставшихся 12/129 (9%) больных восьмерым химиотерапия не проводилась по разным причинам и у 4/129 (3%) больных о проведении адьювантной химиотерапии неизвестно, поскольку после операции контакт с пациентами был утерян. Причины, по которым у 8/129 (6%) больных химиотерапия не проведена в группе симультанных операций, следующие: у 4/8 больных после операции возник абсцесс в зоне резекции печени, длительность лечения которого превысила срок начала химиотерапии на 1 месяц; один больной умер в послеоперационном периоде; у одной больной вследствие выраженного астенического синдрома химиотерапию не проводили; одна больная химиотерапию не получала в связи с отсутствием лекарственных препаратов по месту жительства и одна больная отказалась от проведения химиотерапии (Таблица 8). В группе этапного хирургического лечения из 44 больных химиотерапия проведена у 35 (80%). Причины, по которым у 9/44 (20%) пациентов химиотерапию не проводили в группе этапного хирургического лечения, следующие: у одной больной после операции возник абсцесс в зоне резекции печени, длительность лечения которого превысила срок начала химиотерапии на 1 месяц; у одного больного после операции на печени развился выраженный астенический синдром, не позволивший проводить химиотерапию; у одного больного на фоне цирроза печени Child-Phuge A и после выполнения правосторонней гемигепатэктомии по поводу солитарного метастаза развилась компенсированная портальная гипертензия с длительной

лимфореей, астеническим синдром, а также был желчный свищ, закрывшийся в течение 1 месяца после операции, также данному пациенту не проводили неоадьювантную химиотерапию по причине возможного токсического эффекта на печень и, как следствие, высоковероятного риска развития декомпенсированной печеночной недостаточности в послеоперационном периоде. Послеоперационное восстановление пациента заняло 4 месяца; у одной больной после центральной резекции печени развился желчный свищ, в дальнейшем осложненный кровотечением, по поводу которого была выполнена экстренная санационная операция. Наличие выраженного астенического синдрома не позволило провести адьювантную химиотерапию. Двое больных отказались от химиотерапии. Один больной умер в послеоперационном периоде. У одного больного отмечено молниеносное прогрессирование болезни с развитием асцита и астенического синдрома, а еще в одном наблюдении развился выраженный стеатогепатит с развитием гипербилирубинемии, купированный в течение 3 месяцев.

Таблица 8 – Причины, по которым не проводилась адьювантная химиотерапия

Причины	Симультанные операции n=129	Этапное хирургическое лечение n=44
Химиотерапия не проведена	8 (6%)	9 (20%)
Известные причины	8	9
Абсцесс зоны резекции	4	1
Астенический синдром	1	1
Цирроз печени, астенический синдром, желчный свищ	-	1
Желчный свищ	-	1
Летальный исход	1	1
Отсутствие препаратов	1	-
Отказ от химиотерапии	1	2
Прогрессирование с развитием асцита и астенического синдрома	-	1

Стеатогепатит	-	1
Неизвестно	4(3%)	-

Среди пациентов в группе симультанных операций, получивших химиотерапию, медиана времени начала лекарственного лечения от момента операции составила 1,4 (1:1,6) месяца, а в группе этапного хирургического лечения 1,5 (1,1:1,9) месяца ($p=0,8$). В связи с тем, что у ряда пациентов развиваются послеоперационные осложнения сроки начала химиотерапии в группах рассмотрены в зависимости от наличия осложнений. В группе симультанных операций, не сопровождавшихся осложнениями, время начала химиотерапии составило 1,4 (1,1:1,5) месяца, а в группе этапного хирургического лечения - 1,2 (1:1,7) месяца ($p=0,6$) (Таблица 9). При наличии послеоперационных осложнений медиана времени до начала химиотерапии в группе симультанных операций составила 1,4 (1,2:1,8) месяца, а в группе этапного хирургического лечения 1,8 (1,5:2,7) месяца ($p=0,09$). В группе симультанных операций наличие осложнения не влияло на начало химиотерапии ($p=0,18$), в то время как в группе этапного хирургического лечения при наличии осложнений статистически значимо увеличивался срок до начала проведения адъювантной химиотерапии. Существенным вопросом является возможность начала химиотерапии при наличии абсцесса и/или желчного свища. Для анализа гематомы, биломы, абсцессы объединены в понятие жидкостные скопления. При наличии жидкостных скоплений в зоне операции сроки начала адъювантной химиотерапии составили в группе симультанных операций 1,7 (1,3:2,3) месяца, а в группе этапного хирургического лечения - 1,3 (1:1,8) и статистически не различались ($p=0,4$). Однако в группе симультанных операций при отсутствии жидкостных скоплений химиотерапию начинали раньше 1,4 (1,1:2,3) в сравнении с пациентами, у которых были жидкостные скопления в зоне операции 1,7 (1,3:2,3), ($p=0,01$), тем не менее сроки начала химиотерапии укладывались в 2 месяца. В группе этапного хирургического лечения данных различий не обнаружено: при наличии

жидкостных скоплений медиана начала химиотерапии составила 1,3 (1:1,8) месяцев, при отсутствии - 1,5 (1,1:1,5) месяцев ($p=0,6$).

Таблица 9 – Сроки начала проведения адъювантной химиотерапии в зависимости от наличия послеоперационных осложнений

Осложнение	Симультанные операции	Этапное хирургическое лечение	p
Есть	1,4 (1,2:1,8)	1,8 (1,5 : 2,7)	0,09
Нет	1,4 (1,1:1,5)	1,2 (1:1,7)	0,6
P	0,18	0,04	
Абсцессы, биломы, гематомы	1,7(1,3:2,3)	1,3(1:1,8)	0,4
Нет жидкостных скоплений	1,4(1,1:1,6)	1,5(1,1:1,5)	0,1
P	0,01	0,6	

Не менее важным вопросом является степень влияния на сроки начала проведения химиотерапии выполнение обширной или экономной резекции печени (Таблица 10). При экономной резекции печени в группе симультанных операций химиотерапию начинали через 1,4 (1,1:1,6) месяца, а в группе этапного хирургического лечения через 1,3 (1:2) месяцев, $p=0,9$. При обширной резекции печени в группе симультанных операций химиотерапию начинали через 1,5 (1,1:1,7) месяцев, а в группе этапного хирургического лечения через 1,7 (1,4:1,9) месяцев, $p=0,3$. Также нет статистической разницы между началом химиотерапии в группе симультанных операций после экономных или обширных резекций печени, $p=0,29$. В группе этапного хирургического лечения начало проведения химиотерапии после экономных и обширных резекций печени имеет сходные сроки, $p=0,5$. Поскольку разницы в начале проведения химиотерапии между группами в зависимости от объёма резекции печени нет, проведено общее сравнение между началом химиотерапии при экономных и обширных резекциях печени. Медиана начала адъювантной химиотерапии при экономных резекциях

составила 1,4 (1:1,6), а медиана при обширных резекциях печени – 1,5 (1,1:1,7), $p=0,09$. Таким образом, объем резекции печени не влияет на сроки начала проведения химиотерапии как в группе симультанных операций, так и в группе этапного хирургического лечения.

Таблица 10 – Сроки начала проведения адъювантной химиотерапии в зависимости от объема резекции печени

Резекции печени	Симультанные операции	Этапное хирургическое лечение	p
Экономные	1,4 (1,1:1,6)	1,3 (1:2)	0,9
Обширные	1,5 (1,1:1,7)	1,7 (1,4:1,9)	0,3
p	0,29	0,5	

В соответствии с дизайном исследования в группе симультанных операций химиотерапию начинали с оксалиплатин-содержащих схем. В группе этапного хирургического лечения химиотерапию проводили в зависимости от ответа на неoadъювантную химиотерапию (Таблица 11). В группе симультанных операций и этапного хирургического лечения адъювантную химиотерапию в соответствии с режимом Xelox и Folfox проводили приблизительно с равной частотой. Режим Xelox статистически значимо чаще проводили в группе симультанных операций в сравнении с группой этапного хирургического лечения 62/129 (48%) и 13/44 (30%), соответственно, $p=0,035$. Частота применения режима Folfox статистически не различалась между группой симультанных операций и этапного хирургического лечения и составила 55/129(43%) и 15/44 (34%) соответственно, $p=0,4$. Режим Folfiri статистически значимо чаще использовали в группе этапного хирургического лечения 3/44 (7%) в сравнении с группой симультанных операций 0/129, $p=0,01$. Режимы Folfoxiri 1/44 (2%) и DeGramont 1/44 (2%) проводили только в группе этапного хирургического лечения.

Выполнен анализ схем адъювантной химиотерапии в зависимости от ответа метастазов в печени на проведение неoadъювантной химиотерапии в группе этапного хирургического лечения. Также проведен анализ схем адъювантной химиотерапии у больных, не получивших неoadъювантную химиотерапию (Таблица 12).

Таблица 11 – Режимы адъювантной химиотерапии

Схемы химиотерапии	Симультанные операции n=129	Этапное хирургическое лечение n=44	P
Xelox	62 (48%)	13 (30%)	0,035
FolFox	55 (43%)	16 (36%)	0,4
Folfiri	0	3 (7%)	0,01
Folfoxiri	0	1 (2%)	0,25
DeGramont	0	1 (2%)	0,25
Иринотекан+Авастин	0	1 (2%)	0,25
Xelox+Авастин	0	1 (2%)	0,25
Не проводили	8 (6%)	8 (18%)	0,03
Неизвестно	4 (3%)	0	0,6

В группе этапного хирургического лечения среди больных, не получивших неoadъювантную химиотерапию – 9/44 (20%), химиотерапия в адъювантном режиме проведена у 7 из 9: режим FolFox у 4 из 7, режим Xelox – 3 из 7. Причины, по которым не удалось провести адъювантную химиотерапию у 2 из 9 больных, следующие: у одного больного в связи с быстро прогрессирующим раком, развитием асцита и астенического синдрома; еще у одного – в связи с категорическим отказом от химиотерапии.

Среди больных с проведенной неoadъювантной химиотерапией с частичным ответом метастазов на лечение продолжили те же схемы в адъювантном режиме у

6 из 8 больных. У одного больного режим Xelox смнен на Folfiri, и у одного больного с циррозом печени не проводили адъювантную химиотерапию по причине развития послеоперационного осложнения, описанного ранее.

Таблица 12 – Режимы адъювантной химиотерапии у больных с этапным хирургическим лечением в зависимости от проведения неoadъювантной химиотерапии и ответа метастазов на лечение при проведении неoadъювантной химиотерапии

Неoadъювантные и адъювантные схемы химиотерапии	Этапное хирургическое лечение n=44
Не проводили неoadъювантную химиотерапию n=9	
Адъювантная химиотерапия n=7/9	
• Xelox	3
• FolFox	4
• Не проводили адъювантную химиотерапию	2
Проводили неoadъювантную химиотерапию n=35	
Частичный ответ n=8	
• Xelox	2
• FolFox	3
• Folfiri	1
• Folfoxiri	1
• Не проводили адъювантную химиотерапию	1
Стабилизация n=20	
• Xelox	6
• FolFox	9
• Folfiri	1
• Иринотекан+Авастин	1
• Не проводили адъювантную химиотерапию	3
Прогрессирование n=7	
DeGramont	1

Xelox	2
Xelox+Авастин	1
Folfiri	1
Не проводили	2

При стабилизации метастазов после неoadьювантной химиотерапии у 16/20 больных проведены такие же схемы в адьювантном режиме. У одного больного режим Xelox смнен на Иринотекан+Авастин в связи с развитием аллергической реакции (отек Квинке) на первую схему. У 2 из 3 больных химиотерапия не проведена вследствие развившихся осложнений, одно из которых было связано с ранее проведенной химиотерапией – стеатогепатит с развитием гипербилирубинемии, и у 1 из 3 больных – в связи с отказом от лечения.

При прогрессировании на фоне первой линии химиотерапии у 3/7 больных проведена 2-я линия химиотерапии, обеспечившая объективный контроль метастазов в печени. Двоим больным с контролем опухоли при неoadьювантной химиотерапии провести адьювантную химиотерапию не удалось по причине одного летального исхода после операции, и в одном наблюдении – в связи с развитием желчного свища и последующим тяжелым течением в послеоперационном периоде. У одного больного продолжена схема Xelox+Авастин. Пациентам, у которых в процессе 1-й линии химиотерапии отмечалось прогрессирование с сохранением резектабельности, 2-я линия химиотерапии проведена в адьювантном режиме. У одной больной в связи с непереносимостью иринотекана проведен режим DeGramont.

Таким образом, периоперационную химиотерапию в группе этапного хирургического лечения удалось завершить у 29/44 (66%) пациентов. Только адьювантную химиотерапию получили 7/44 (16%) человек и только неoadьювантную химиотерапию как часть периоперационной химиотерапии – 6/44 (14%) (Рисунок 38). Учитывая тот факт, что адьювантная химиотерапия была полностью проведена, то суммарно с периоперационной химиотерапией

завершенность лекарственного лечения составила 36/44 (82%). В группе симультанных операций завершенность лечения составила 117/129 (91%) и статистически значимо не различалась с этим показателем в группе этапной хирургии ($p=0,17$).

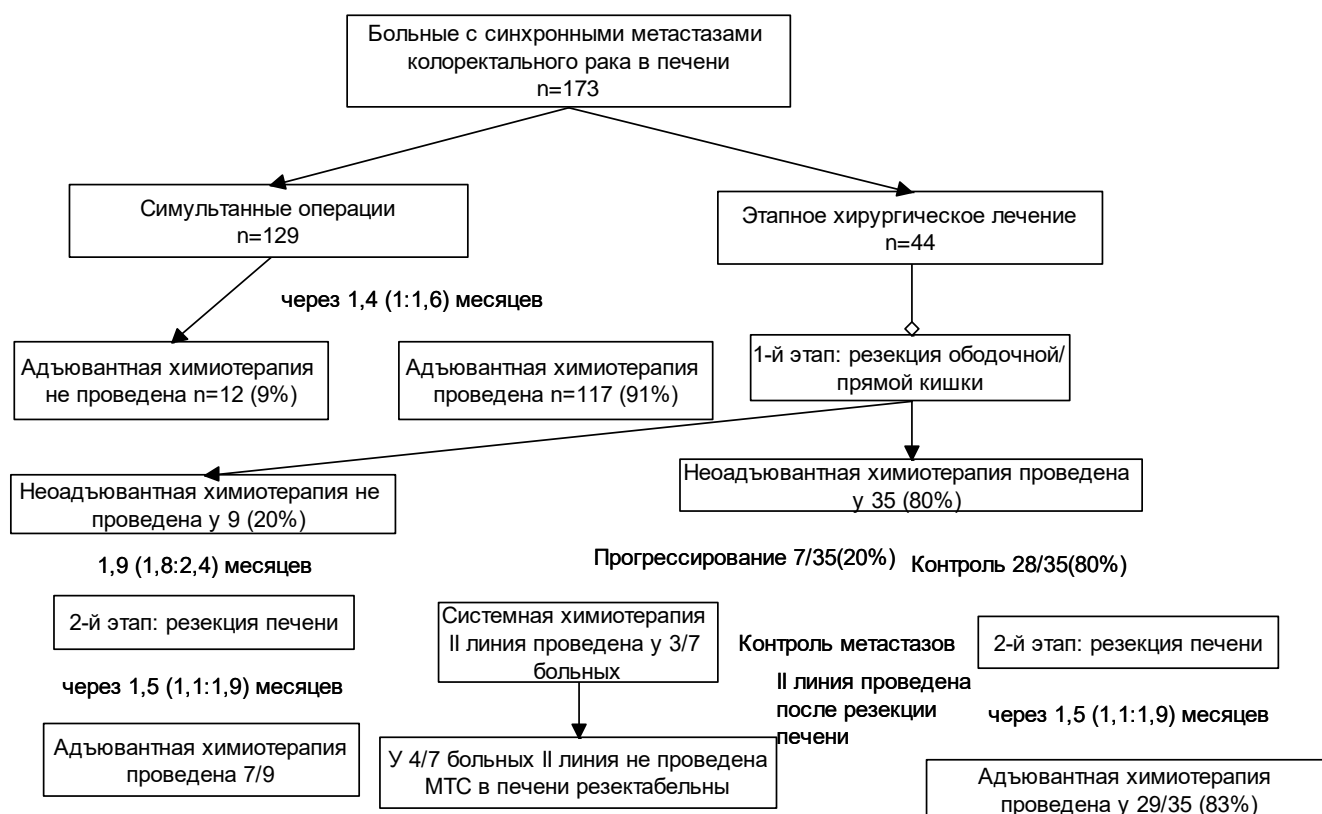


Рисунок 38 – Схема завершенности комбинированного лечения

Медиана числа курсов адъювантной химиотерапии в группе симультанных операций составила 8 (6:11), а в группе этапного хирургического лечения 4 (3:8). Учитывая тот факт, что в группе этапного хирургического лечения адъювантная химиотерапия является составной частью периоперационной химиотерапии, то с целью сравнения выполнения программы химиотерапии с группой симультанных операций проведен подсчет курсов периоперационной химиотерапии. В группе этапного хирургического лечения медиана числа периоперационной химиотерапии составила 9 (4:12) курсов и статистически не различалась с группой симультанных операций в сравнении с числом курсов адъювантной химиотерапии - 8 (6:11), $p=0,6$.

Проведен сравнительный анализ длительности адъювантной химиотерапии. Длительность адъювантной химиотерапии в группе симультанных операций составила 5,6 (3,7:6,3) месяцев, а в группе этапного хирургического лечения 3,5 (1,7:5,4) месяцев. Для сравнения длительности лекарственного лечения между группами в группе этапного хирургического лечения произведено сложение длительности неoadъювантной и адъювантной химиотерапии без учета периоперационного периода. Медиана длительности химиотерапии в группе этапного хирургического лечения составила 5,8 (5,1:6,5) месяцев и статистически не различалась с группой симультанных операций 5,6 (3,7:6,3) месяцев, $p=0,78$.

Общая длительность комбинированного лечения в группе симультанных операций была меньше за счет отсутствия второго этапа – резекции печени, и составила 7,3 (5,5:7,7) месяца, в сравнении с группой этапного хирургического лечения – 9,6 (7,1:12,3) месяца, $p=0,002$.

Считается, что прогрессирование заболевания во время неoadъювантной химиотерапии является противопоказанием для операции. Вместе с тем, симультанные операции предполагают включение данной категории больных. В связи с этим проведен анализ числа пациентов, у которых рецидив рака возник в процессе адъювантной химиотерапии или в течение 6 месяцев от момента операции в группе симультанных операций или второй операции этапного хирургического лечения (Таблица 13). Выполнен анализ развития рецидива в зависимости от проведения химиотерапии. Среди 117/129 больных, получавших химиотерапию в группе симультанных операций, рецидив возник у 50/117 (43%), из них в течение полугода от операции – у 18/117 (15%). При этом в группе симультанных операций среди 7 (исключен 1 больной с послеоперационной летальностью) из 8 больных без неoadъювантной химиотерапии, не получивших адъювантную химиотерапию, в течение полугода рецидив развился вскоре после резекции печени у 1 больного. В группе этапного хирургического лечения с завершенной программой периоперационной химиотерапии из 29/44 (66%) больных рецидив возник у 22/29 (76%), из них в течение полугода – у 11/29 (38%). Таким образом, в группе этапного хирургического лечения, несмотря на

завершенную периоперационную химиотерапию, частота развития рецидива и его возникновения в течение полугода статистически значимо оказалась выше. Не проводили периоперационную химиотерапию в группе этапного хирургического лечения у 2-х больных: один больной отказался от проведения химиотерапии, и рецидив возник спустя 1 год и 4 месяца; у одного больного без неоадьювантной химиотерапии вскоре после резекции печени наблюдалось молниеносное прогрессирование с летальным исходом через 3 месяца. Отдельно проведен анализ развития рецидива у больных в группе этапного хирургического лечения только с неоадьювантной химиотерапией или только с адьювантной химиотерапией. Среди 7/9 больных без неоадьювантной химиотерапии и проведенной адьювантной химиотерапией рецидив в течение 6 месяцев возник у 2/7 больных. Среди больных без адьювантной химиотерапии и проведенной неоадьювантной химиотерапией рецидив в течение 6 месяцев возник у 3/6 больных и статистически не различался по частоте в течение 6 месяцев от группы только с адьювантной химиотерапией, $p=0,6$.

Таблица 13 – Частота возникновения рецидива в первые 6 месяцев после операции у больных с проведенной адьювантной химиотерапией

Время возникновения рецидива	Симультанные операции n=117	Этапное хирургическое лечение n=29	P
Всего	50(43%)	22(76%)	0,002
≤ 6 месяцев	18(15%)	11(38%)	0,02
Медиана времени при рецидиве ≤ 6 месяцев	3,8 (2,5:4,6)	3,7(2:4,2)	0,9
Без проведения химиотерапии	n=7	n=2	
≤ 6 месяцев	1	1	
Время при рецидиве ≤ 6 месяцев	3,1	1	

Медиана времени при возникновении рецидива в течение 6 месяцев в группе симультанных операций составила 3,8 (2,5:4,6) месяца и была идентична времени

возникновения рецидива в группе этапного хирургического лечения - 3,7(2:4,2), $p=0,9$.

Таким образом, существует группа больных, биология опухоли у которых обуславливает раннее прогрессирование заболевания, независимо от проводимого лечения.

Проведен анализ согласно критериям радикальности операции у пациентов с развитием рецидива в течение 6 месяцев в процессе химиотерапии для оценки влияния нерадикального лечения на процесс прогрессирования (Таблица 14).

Таблица 14 – Частота R0 и R1 операции у больных с развитием рецидива в течение 6 месяцев в процессе химиотерапии

Радикальность операции на печени	Симультанные операции n=18	Этапное хирургическое лечение n=11	P
R0	14 (78%)	10 (91%)	0,6
R1	4 (22%)	1 (9%)	

Среди пациентов в группе симультанных операций, получавших химиотерапию, рецидив развился в течение 6 месяцев у 18/117 (15%) пациентов. Из них R0 резекция выполнена в 14/18 (78%) наблюдениях, R1 резекция – в 4/18 (22%) случаях. Среди больных этапного хирургического лечения, получавших химиотерапию, рецидив развился в течение 6 месяцев в 11/29 (38%) наблюдениях. Из них R0 резекция выполнена у 10/11 (91%), R1 резекция – у 1/11 (9%) пациента. Таким образом, нами не выявлено различий среди пациентов с рецидивом, развившимся в течение 6 месяцев у больных, перенесших симультанное и этапное хирургическое лечение. Более того, столь быстрое прогрессирование рака на фоне химиотерапии определяет не R1 резекция, а, вероятнее всего, биология самой опухоли.

Резюме

В группе симультанных операций из 129 больных химиотерапия проведена у 117 (91%). В группе этапного хирургического лечения из 44 больных химиотерапия 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 неоадьювантной химиотерапии согласно шкале RECIST, наблюдали у 8/35 (23%) пациентов, стабилизацию – у 20/35 (57%), прогрессирование – у 7/35 (20%). У всех больных, несмотря на прогрессирование 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 химиотерапии статистически значимо удлинялись, они также укладывались в 2 месяца после операции. На начале проведения адьювантной химиотерапии не сказывался объем резекции печени в обеих группах. Также не было выявлено влияния ответа опухоли при химиотерапии на прогрессирование болезни в течение 6 месяцев после операции, что указывает на определенный агрессивный тип ее биологии. При этом разные сроки развития возврата болезни в печени не зависели от радикальности вмешательства (R0 или R1).

ГЛАВА 4 НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ С СИНХРОННЫМИ МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНИ

Проведен анализ результатов хирургического лечения 173 больных с синхронными метастазами колоректального рака в печени. В 44 наблюдениях был использован традиционный подход, когда первым этапом удаляли опухоль толстой кишки, вторым этапом выполняли резекцию печени (группа этапного хирургического лечения). Одномоментное удаление опухоли ободочной/прямой кишки и метастазов в печени выполнено у 129 больных – группа симультанных операций. Для оценки непосредственных результатов проведен анализ объема хирургических операций на кишке и печени в сравниваемых группах.

4.1 Характер операций на ободочной/прямой кишке

Правосторонняя гемиколэктомия (ПГЭ) выполнена у 8/129 (6%) пациентов группы симультанных операций и у 1/44 (2%) – этапного хирургического лечения, $p=0,5$ (Таблица 15). Левосторонняя гемиколэктомия (ЛГЭ) осуществлена у 20/129 (16%) больных группы симультанных операций и была сопоставима по частоте выполнения с группой этапного хирургического лечения – 6/44 (14%), $p=1,0$. Резекция поперечной ободочной кишки произведена у 1/129 (1%) больного только в группе симультанных операций, $p=1,0$. Частота осуществления резекции сигмовидной кишки составила 20/129 (16%) в группе симультанных операций и в группе этапного хирургического лечения – 2/44 (5%), $p=0,07$. Операцию Гартмана статистически значимо чаще выполняли в группе этапного хирургического лечения 14/44 (32%) в сравнении с группой симультанных операций – 9/129 (7%), $p=0,0001$. Учитывая, что операция Гартмана осуществляется и при локализации опухоли в ободочной кишке, и при локализации опухоли в прямой кишке проведен анализ данной операции в зависимости от расположения первичного новообразования в прямой или ободочной кишке. При локализации опухоли в прямой кишке операция Гартмана статистически значимо реже выполнялась в группе симультанных операций в сравнении с группой этапного хирургического лечения – у 6/129 (5%) и у 8/44 (18%), $p=0,005$. При локализации опухоли в ободочной кишке операцию Гартмана также статистически значимо реже выполняли в группе симультанных операций – у 3/129 (2%) и у 6/44 (14%), $p=0,02$.

У 60% больных опухоль локализовалась в прямой кишке. Трансанальная эндомикрохирургия выполнена у одного больного только в группе симультанных операций, $p=1,0$. Передняя резекция прямой кишки осуществлялась несколько чаще в группе симультанных операций – 47/129 (36%), в сравнении с группой этапного хирургического лечения – 11/44 (25%), но статистически не различалась, $p=0,2$. Стоит отметить, что формирование анастомоза при низкой передней

резекции прямой кишки, как правило, сопровождалось формированием превентивной стомы, из-за высокого риска его несостоятельности. Брюшно-анальную резекцию прямой кишки проводили с одинаковой частотой в группе симультанных – 10/129 (8%) случаев и этапных операций – в 4/44 (9%) случаях, $p=1,0$. В равной мере статистически не различалась частота выполнения брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки и составила в группе симультанных операций 13/128 (10%), а в группе этапного хирургического лечения – 5/44 (11%), $p=0,4$. Таким образом, операции на прямой кишке в группе симультанных операций выполнены в 77/129 (60%) наблюдениях, а на ободочной кишке – в 52/129 (40%). В группе этапного хирургического лечения эти показатели составили 14/44 (32%) и 30/44 (68%), $p=0,4$.

Таблица 15 – Характер операций на ободочной/прямой кишке

Операции	Симультанные n=129	Этапные n=44	P
Операции при локализации опухоли в ободочной кишке	52 (40%)	14(32%)	0,4
Гемиколэктомия правосторонняя	8(6%)	1(2%)	0,5
Гемиколэктомия левосторонняя	20(15,5%)	6(14%)	1,0
Резекция поперечно-ободочной кишки	1(1%)	-	1,0
Резекция сигмовидной кишки	20(15,5%)	2(5%)	0,07
Операция Гартмана	3(2%)	5 (11%)	0,04
Операции при локализации опухоли в прямой кишке	77 (60%)	30(68%)	0,6
Операция Гартмана	6 (5%)	10 (23%)	0,001
ТЭМ*	1(1%)	-	1,0
Передняя резекция прямой кишки	47(36%)	11(25%)	0,2
Брюшно-анальная резекция прямой кишки	10(8%)	4(9%)	1,0
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки	13(10%)	5(11%)	0,9

*ТЭМ – трансанальная эндомикрохирургия

Проведен анализ частоты формирования межкишечного анастомоза при операциях на прямой и ободочной кишке (Таблица 16). Из анализа исключены больные с нижеампулярным раком, которым выполнена брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, а также больной, которому выполнена ТЭМ. При операциях на ободочной кишке анастомоз формировали статистически значимо чаще в группе симультанных операций, чем в группе этапного хирургического лечения: 49/52 (94%) случаев и 9/14 (64%), соответственно, $p=0,01$. Так же, как и при операциях на прямой кишке – 57/63 (90%) и 15/25 (60%) соответственно, $p=0,003$.

Таблица 16 – Частота формирования анастомоза при операциях на прямой и ободочной кишке в группе симультанных операций и этапного хирургического лечения

Операции	Симультанные n=115	Этапные n=39	Р
Операции на ободочной кишке С анастомозом	n=52 49 (94%)	n=14 9 (64%)	0,01
Без анастомоза	3 (6%)	5 (36%)	
Операции на прямой кишке *	n=63	n=25	0,003
С анастомозом	57 (90%)	15 (60%)	
Без анастомоза	6 (10%)	10 (40%)	
Р	0,7	0,9	

* - исключены пациенты, перенесшие брюшно-промежностную экстирпацию прямой кишки и ТЭМ

Учитывая тот факт, что отказ от формирования анастомоза может быть косвенным признаком большей распространенности рака в прямой и ободочной кишке проведен анализ возможной взаимосвязи распространенности первичной опухоли по данным патоморфологических исследований и частоты формирования анастомоза (Таблица 17). При оценке глубины инвазии опухолью кишки у больных с анастомозом в группе симультанных операций наиболее часто оперировали больных со значением Т3 – 57/106 (54%) и Т4а – 34/106 (32%), так же, как и в группе этапного хирургического лечения: Т3 – 18/24 (75%) и Т4а – 6/25 (25%). Частота

глубины инвазии от T1 до T4b между группами с анастомозами статистически не различалась, $p=1,0$.

При оценке глубины инвазии опухолью кишки у больных без анастомоза в группе симультанных операций наиболее часто также оперировали больных со значением T3 – 5/9 (56%) и T4a, T4b – по 2/9 (22%). Сопоставимая частота глубины инвазии кишки также наблюдалась в группе этапного хирургического лечения: T3 – 18/24 (75%) и T4a – 6/24 (25%). Частота глубины инвазии от T1 до T4b между группами у больных без анастомоза статистически не различалась, $p=0,96$.

Таблица 17 – Частота инвазии кишки T1-4b у больных с наличием и отсутствием анастомоза в группе симультанных операций и этапного хирургического лечения

Операции	Симультанные n=115	Этапные n=39	P
С анастомозом	n=106	n=24	1,0
T1	2 (2%)	0	
T2	5 (5%)	0	
T3	57 (54%)	18 (75%)	
T4a	34 (32%)	6 (25%)	
T4b	8 (7%)	0	
Без анастомоза	n=9	n=15	0,96
T1	0	0	
T2	0	0	
T3	5 (56%)	8 (53%)	
T4a	2 (22%)	4 (27%)	
T4b	2 (22%)	3 (20%)	
P	0,57	0,13	

Проведен анализ частоты глубины инвазии кишки внутри групп симультанных операций и этапного хирургического лечения. Частота глубины инвазии T1-4b в группе симультанных операций у больных с и без анастомоза статистически не различалась, $p=0,57$. Вместе с тем в группе этапного хирургического лечения частота глубины инвазии кишки T1-4b, в противоположность группе симультанных операций, у больных с сформированным и несформированным анастомозом отмечены статистически значимые различия в распространенности

первичной опухоли, $p=0,13$. Так, в группе этапного хирургического лечения у больных без анастомоза достоверно чаще встречалась опухоль со значением T4a-b – 7/15 (57%), а у больных, у которых был сформирован анастомоз, существенно чаще имелась опухоль со значением T3 – 18/24 (75%), $p=0,003$.

В ходе сравнительного анализа нами не выявлено различий в частоте метастатического поражения лимфатических регионарных лимфоузлов среди пациентов со сформированным анастомозом в группе симультанного и этапного хирургического лечения – 86/106 (81%) и 19/24 (79%). При этом, в группе симультантных операций преобладало значение N2 – 50/106 (47%), а в группе этапного хирургического лечения – N1 – 10/24 (42%), но различия не были статистически значимыми, $p=0,7$, (Таблица 18).

Таблица 18. Частота поражения лимфоузлов у пациентов с и без формирования анастомоза в группе симультантных операций и этапного хирургического лечения

Операции	Симультантные n=115	Этапные n=39	p
С анастомозом	n=106	n=24	0,7
N0	20 (19%)	5 (21%)	
N1	36 (34%)	10 (42%)	
N2	50 (47%)	9 (37%)	
Без анастомоза	n=9	n=15	0,46
N0	0	4 (27%)	
N1	5 (55%)	5 (33%)	
N2	4 (45%)	6 (40%)	
P	0,54	0,85	

В группе симультантных операций соотношение пораженных лимфоузлов со значением N1 и N2 было сопоставимо у больных, как со сформированным анастомозом, так и при несформированном анастомозе, $p=0,54$. В группе этапного хирургического лечения частота пораженных и непоражённых лимфоузлов была сопоставима, $p=0,85$.

Проведен анализ числа лимфоузлов с метастазами в зависимости от формирования анастомоза в группе симультанных операций и этапного хирургического лечения.

Таблица 19 – Размер опухоли и число лимфоузлов с метастазами у больных с анастомозами и без них в группах

Операции	Симультанные n=115	Этапные n=39	p
С анастомозом Медиана числа лимфоузлов с метастазами	n=106 3 (1:6)	n=24 3 (1:7)	0,8
Без анастомоза Медиана числа лимфоузлов с метастазами	n=9 4 (2:13)	n=15 2 (0:8)	0,2
P	0,3	0,7	
С анастомозом Медиана размера первичной опухоли (см)	n=106 5 (4:6)	n=24 7 (5,6:13)	0,009
Без анастомоза Медиана размера первичной опухоли (см)	n=9 4,5 (4:5)	n=15 6 (5,3:7)	0,03
P	0,2	0,45	

У больных со сформированным анастомозом в группе симультанных операций и этапного хирургического лечения медиана числа метастазов была одинакова и составила 3 (1:6) и 3 (1:7) соответственно, $p=0,8$. У больных с несформированным анастомозом в группе симультанных операций медиана числа лимфоузлов с метастазами составила 4 (2:13), а в группе этапного хирургического лечения - 2 (0:8), но статистически не различалась, $p=0,2$, (Таблица 19).

При симультанных операциях в группе со сформированным анастомозом и несформированном анастомозом медиана числа лимфоузлов статистически не различалась, $p=0,3$. При этапном хирургическом лечении как у больных со сформированным анастомозом, так и больных с несформированным анастомозом медиана числа лимфоузлов с метастазами также статистически не различалась, $p=0,7$.

Проведен анализ зависимости между размером опухоли и частотой формирования анастомоза в группе симультанных операций и этапного хирургического лечения. У больных со сформированным анастомозом медиана размера первичной опухоли в группе симультанных операций составила 5 (4:6) см и статистически значимо была меньше в сравнении с группой этапного хирургического лечения – 7 (5,6:13), $p=0,009$. Однако следует подчеркнуть также, что среди пациентов без формирования анастомоза медиана размера первичной опухоли была статистически значимо меньше в группе симультанных операций, в сравнении с группой этапного хирургического лечения и составила 4,5 (4:5) см и 6 (5,3:7) см соответственно, $p=0,03$. Внутри группы симультанных операций у больных с анастомозом и без анастомоза медиана размера первичной опухоли статистически не различалась, $p=0,2$. В группе этапного хирургического лечения у больных с анастомозом и без анастомоза размер опухоли также статистически не различался, $p=0,45$.

Проведен ROC-анализ для выявления связи между распространенностью, размером опухоли и частотой формирования анастомоза.

В связи с этим проведен дополнительный анализ влияния распространенности метастазов в печени на принятие решения о формировании анастомоза среди всех больных.

ROC-анализ показал отсутствие связи между числом метастазов в регионарных лимфоузлах и принятием решения о формировании анастомоза (Площадь под кривой =0,5, $p=0,7$) (Рисунок 39).

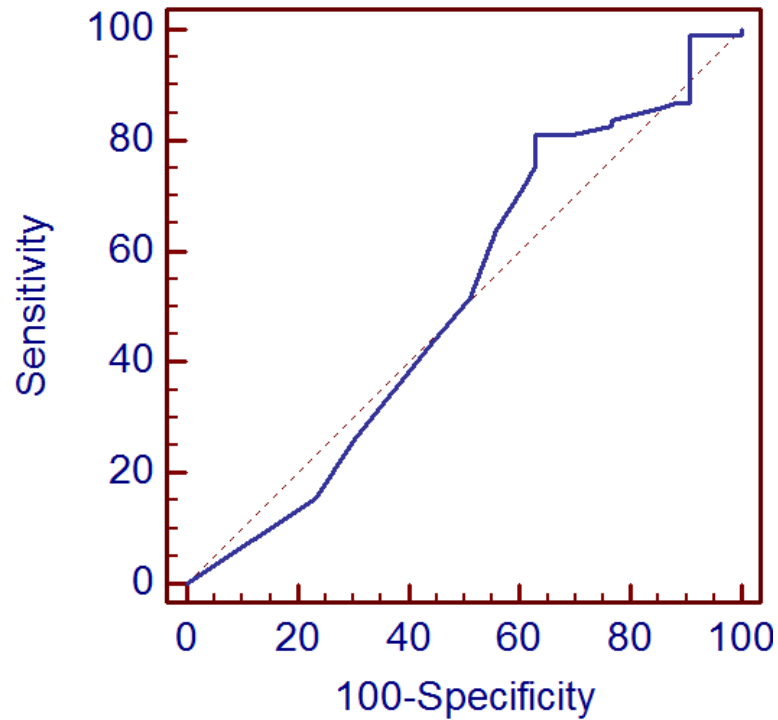


Рисунок 39 – ROC-кривая, демонстрирующая взаимосвязь между числом метастатических лимфоузлов и принятием решения о формировании анастомоза

Также ROC-анализ показал отсутствие связи между размером опухоли ободочной/прямой кишки и принятием решения о формировании анастомоза (Площадь под кривой = 0,5, $p=0,9$) (Рисунок 40).

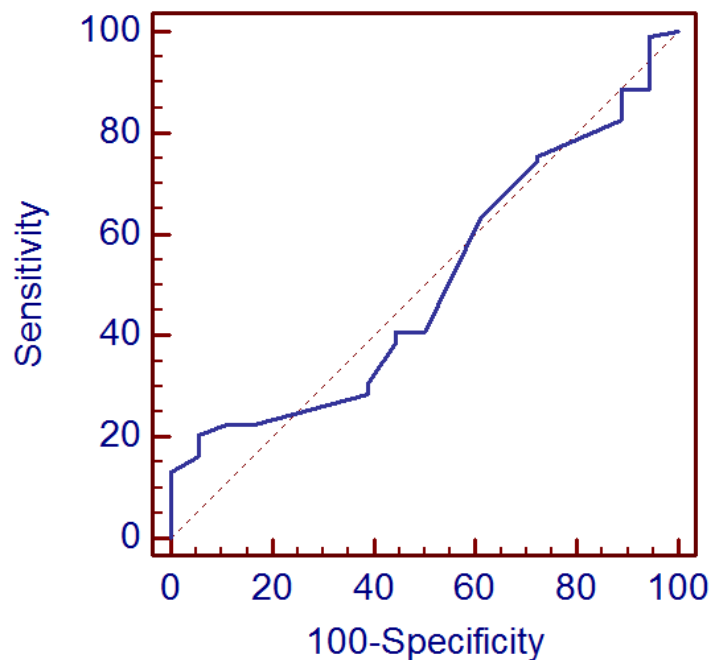


Рисунок 40 – ROC-кривая, демонстрирующая взаимосвязь между размером опухоли толстой кишки и принятием решения о формировании анастомоза

В равной мере ROC анализ продемонстрировал отсутствие связи между значением глубины инвазии, опухолью ободочной/прямой кишки (T) и принятием решения о формировании анастомоза (Площадь под кривой = 0,53, $p=0,5$) (Рисунок 41).

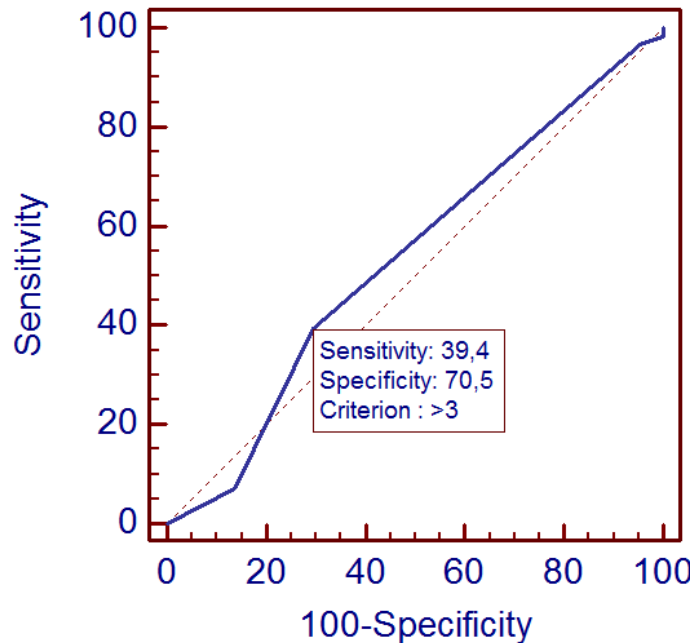


Рисунок 41 – ROC-кривая, демонстрирующая взаимосвязь между глубиной инфильтрации, опухолью стенки толстой кишки и принятием решения о формировании анастомоза

Таким образом, размер и распространенность первичной опухоли при соблюдении критериев резектабельности не были определяющим фактором для принятия решения о формировании колоректального анастомоза.

В связи с этим проведен анализ влияния числа метастазов в печени на принятие решения о формировании анастомоза (Рисунок 42). ROC-анализ показал удовлетворительную связь между числом метастазов в печени и принятием решения формировать анастомоз (Площадь под кривой = 0,64, $p=0,007$). С вероятностью 81% анастомоз будет сформирован при единичных (не более 3-х) метастазах в печени. Таким образом, при синхронных метастазах колоректального рака в печени не распространенность опухоли в прямой/ободочной кишке влияет

на решение о формировании анастомоза, а ожидаемая вероятность быстрого прогрессирования опухолевого процесса при множественных метастазах в печени.

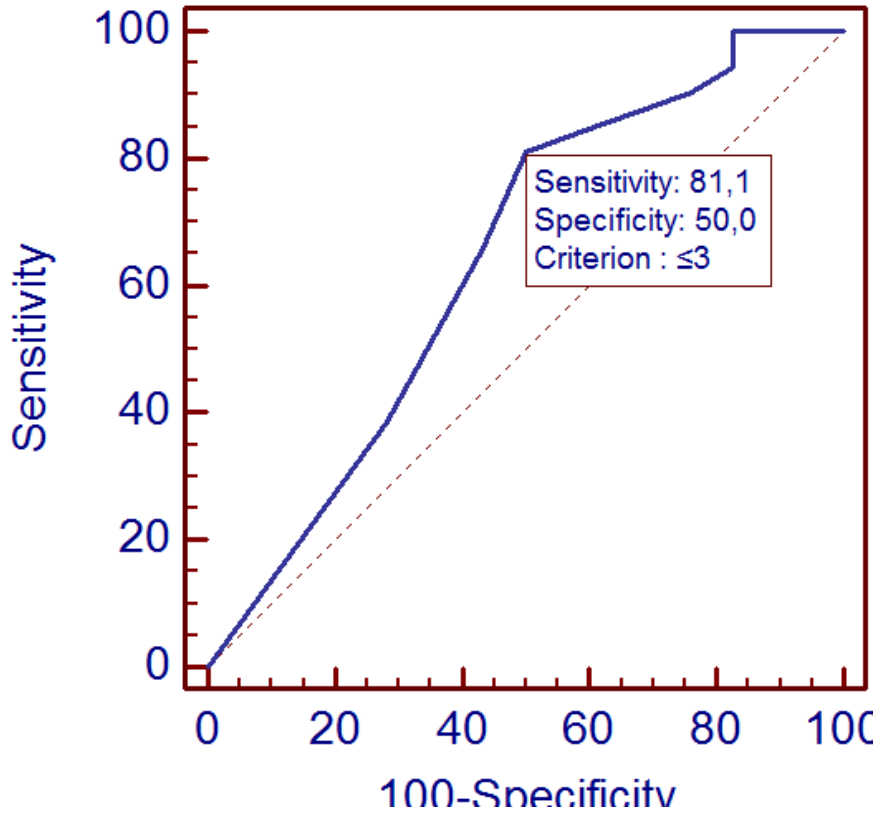


Рисунок 42 – ROC-кривая, демонстрирующая взаимосвязь между числом метастазов в печени и принятием решения о формировании анастомоза

4.2 Объем резекций печени

Атипичные резекции печени статистически значимо чаще выполняли в группе симультанных операций – 95/129 (72%), в сравнении с группой этапного хирургического лечения – 16/44 (37%), $p=0,0001$ (Таблица 20). Бисегментэктомия выполнена у 6/129 (5%) больных только в группе симультанных операций, $p=0,32$. Частота выполнения бисегментэктомии с резекцией контрлатеральной доли была сопоставима в группе симультанных операций и этапного хирургического лечения и составила 4/129 (3%) случая и 1/44 (2%) случая соответственно, $p=0,8$. Трисегментэктомия выполнена только у 1/129 (1%) больного в группе симультанных операций, $p=0,57$. Частота выполнения гемигепатэктомии в группах была сопоставима и составила в группе симультанных операций 10/129 (8%) и в группе этапного хирургического лечения 5/44 (11%), $p=0,68$. Правосторонняя гемигепатэктомия в группе симультанных операций выполнена у 6/129 (5%), а в группе этапного хирургического лечения – у 4/44 (9%) пациентов, $p=0,5$. Левосторонняя гемигепатэктомия выполнена в 4/129 (3%) наблюдениях в группе симультанных операций и в 1/44 (2%) – в группе этапного хирургического лечения, $p=0,82$. Из обширных резекций печени наиболее часто применялась гемигепатэктомия с резекцией контрлатеральной доли, которая статистически значимо реже выполнялась в группе симультанных операций в сравнении с группой этапного хирургического лечения – 12/129 (10%) и 11/44 (25%), $p=0,016$. Вместе с тем, частота выполнения левосторонней гемигепатэктомии с резекцией контрлатеральной доли в группе симультанных операций и этапного хирургического лечения была сопоставима и составила 6/129 (5%) и 3/44 (7%) соответственно, $p=0,87$. Различия наблюдались при выполнении правосторонней гемигепатэктомии с резекцией контрлатеральной доли – в группе симультанных операций у 6/129 (5%) и статистически значимо меньше в сравнении, в группе этапного хирургического лечения у 8/44 (18%) пациентов, $p=0,012$. Также в группе

симультанных операций реже выполнили расширенные гемигепатэктомии – в 1/129 (1%) и в 5/44 (11%) наблюдениях, $p=0,005$.

Таблица 20 – Характер операций на печени

Операции	Симультанные n=129	Этапные n=44	p
Атипичная резекция	95(72%)	16 (37%)	0,0001
Бисегментэктомия	6 (5%)	-	0,32
Бисегментэктомия с резекцией контрлатеральной доли	4 (3%)	1 (2%)	0,8
Трисегментэктомия	1(1%)	-	0,57
Гемигепатэктомия	10(8%)	5(11%)	0,68
• ЛГЭ (левосторонняя)	4(3%)	1 (2%)	0,82
• ПГЭ (правосторонняя)	6(5%)	4(9%)	0,5
Гемигепатэктомия с резекцией контрлатеральной доли	12(10%)	11(25%)	0,016
• ПГЭ+резекции	6(5%)	8(18%)	0,012
• ЛГЭ+резекции	6(5%)	3(7%)	0,87
Расширенная гемигепатэктомия	1(1%)	5(11%)	0,005
• РПГЭ	-	5(11%)	0,0001
• РЛГЭ	1(1%)	-	0,57
Расширенная гемигепатэктомия с резекцией контрлатеральной доли	-	2 (5%)	0,1
• РПГЭ+резекция	-	2 (5%)	0,1
Центральная резекция	-	4(9%)	0,004

Расширенную левостороннюю гемигепатэктомию выполнили только у 1/128 (1%) пациента, $p=0,57$ группы симультанных операций. Расширенную правостороннюю гемигепатэктомию осуществляли только в группе этапного хирургического лечения – в 5/44 (11%), $p=0,0001$. Также только в группе этапного хирургического лечения выполнили 2/44 (5%) расширенные правосторонние

гемигепатэктомии с резекцией остающейся части печени, $p=0,1$. Центральную резекцию печени провели в 4/44 (9%) случаях только в группе этапного хирургического лечения. Отсутствие такой операции в группе симультанных операций обусловлено высоким риском значительной кровопотери, поскольку при такой резекции транссекцию печени производят с двух сторон.

Таким образом, наблюдается преобладание экономных резекций печени в группе симультанных операций в сравнении с группой этапного хирургического лечения. Для получения несмещенных объективных данных результаты лечения будут проанализированы с учетом объема резекции печени. Все резекции печени с резекцией до 3 сегментов включительно соответствуют экономным операциям на печени, а более 3 сегментов – обширным резекциям. В группе симультанных операций выполнена 101/129 (78%) экономная резекция печени и 16/44 (37%) в группе этапного хирургического лечения. Обширные резекции печени в группе симультанных операций выполнены у 28/129 (22%) больных, в группе этапного хирургического лечения – у 28/44 (64%). Следовательно, в абсолютном значении в сравниваемых группах выполнено одинаковое число обширных резекций, включая бисегментэктомию с резекцией контрлатеральной доли, гемигепатэктомию, гемигепатэктомию с резекцией контрлатеральной доли, расширенную гемигепатэктомию, и они сопоставимы (Таблица 21).

Таблица 21 – Обширные резекции печени

Операции	Симультанные n=28	Этапные n=28	p
Бисегментэктомия с резекцией контрлатеральной доли	4 (14%)	1 (4%)	0,35
Трисегментэктомия	1(4%)	-	1,0
Гемигепатэктомия	10(36%)	5(18%)	0,22
Гемигепатэктомия с резекцией контрлатеральной доли	12(43%)	11(39%)	1,0
Расширенная гемигепатэктомия	1(4%)	5(18%)	0,17

Расширенная гемигепатэктомия с резекцией контрлатеральной доли	-	2 (7%)	0,45
Центральная резекция	-	4(14%)	0,12

Проведен анализ изменения частоты резекций печени по годам с момента начала исследования (Рисунок 43). Наибольшее число симультанных операций с обширной резекцией печени выполнено в 2013 и 2016 годах. В целом наблюдается тренд снижения частоты выполнения обширных резекций печени. Данный факт обусловлен тем, что большинство метастазов расположены близко к поверхности печени, в связи с чем необходимости в выполнении обширных резекций печени нет. Показанием для обширной резекции печени служили глубоко расположенные метастазы или близкое их расположенные к магистральным сосудисто-секреторным элементам.

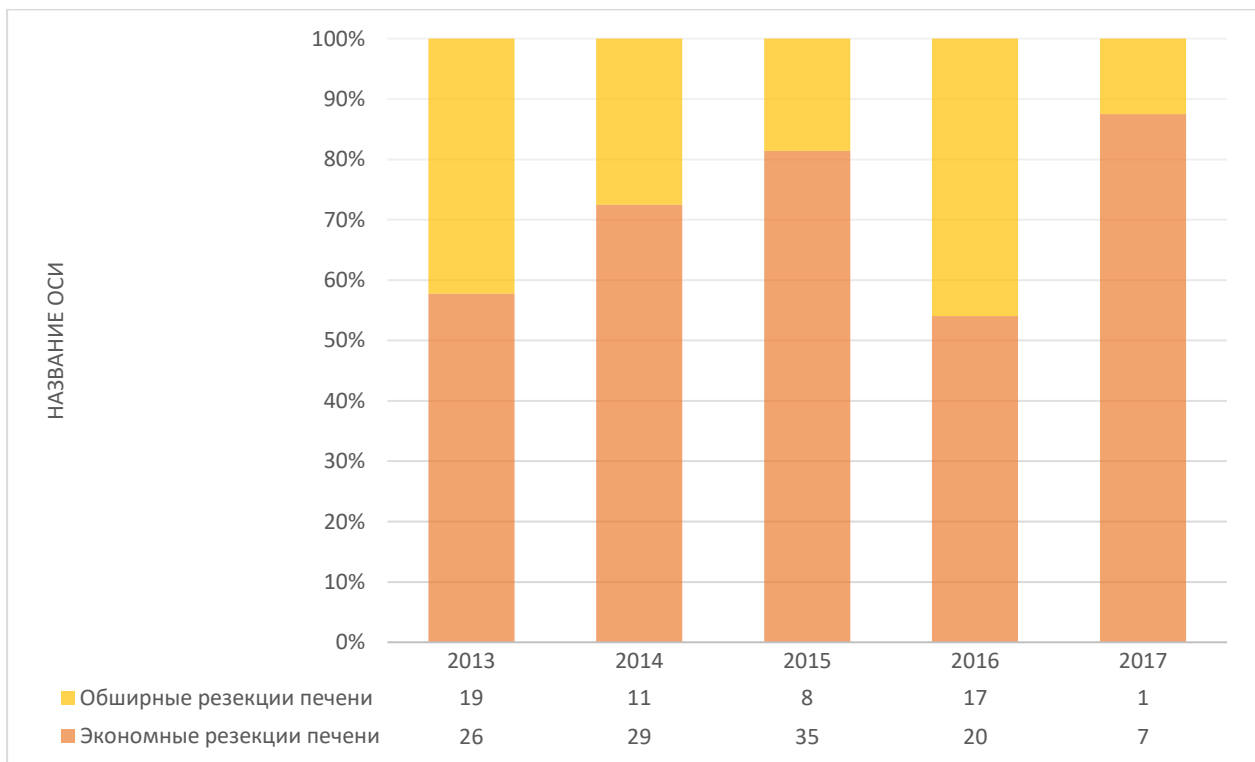


Рисунок 43 – Частота выполнения обширных и экономных резекций печени по годам

4.3 Интраоперационная кровопотеря и факторы, определяющие её объем

Проведен анализ интраоперационной кровопотери в группе симультанных операций и этапного хирургического лечения (Таблица 22). В группе этапного хирургического лечения кровопотеря статистически значимо была больше в сравнении с группой симультанных операций и составила 500 (200;1000) мл и 300 (150;400) мл соответственно, $p=0,0008$. Операции на прямой/ободочной кишке с использованием современных энергетических инструментов сопровождаются минимальной кровопотерей. Общая кровопотеря в объединенной группе симультанных операций и этапного хирургического лечения при операции на ободочной и прямой кишке составила 300 (150;575) мл и 300 (200;575) мл соответственно, $p=0,4$. Основной вклад в кровопотерю вносят резекции печени, в связи с этим проведен анализ объема кровопотери в зависимости от объема резекции. Объем кровопотери при выполнении симультанных операций с экономной резекцией печени составил 200(100;350) мл и был сопоставим с группой этапного хирургического лечения – 250(100;375) мл, $p=1,0$. Объем кровопотери был статистически значимо больше в группе этапного хирургического лечения в сравнении с группой симультанных операций и составил 800(400;1500) мл и 400(230;700) мл соответственно, $p=0,01$. Проведено сравнение объема кровопотери внутри групп симультанных операций и этапного хирургического лечения при выполнении экономной и обширной резекции печени. В группе симультанных операций объем кровопотери при обширной резекции печени статистически значимо был больше в сравнении с экономной резекцией печени, $p=0,001$. В группе этапного хирургического лечения объем кровопотери при обширной резекции печени также статистически значимо был больше в сравнении с экономной резекцией печени, $p=0,0003$.

Таблица 22 – 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
Бисегментэктомия с резекцией контрлатеральной доли	325 (200;975) (200;1500)	300	-
Трисегментэктомия	1800	-	-
Гемигепатэктомия	300 (150;400) (100;600)	400 (200;1200) (100;1300)	0,5
Гемигепатэктомия с резекцией контрлатеральной доли	400 (340;800) (300;1100)	700 (300;1600) (100;2550)	0,5
Расширенная гемигепатэктомия	230	1000 (500;1600) (500;1700)	-
Центральная резекция	-	1250(800;2285) (600;3070)	-
Общая	300(150;400) (0;1800)	500(200;1000) (0;3070)	0,0008

Учитывая тот факт, что больший объем кровопотери определяется при обширных резекциях печени, проведен анализ в зависимости от вида резекции печени. По одной операции выполнено в группе симультанных операций: расширенная левосторонняя гемигепатэктомия, трисегментэктомия. Одна операция – бисегментэктомия с резекцией контрлатеральной доли – в группе этапного хирургического лечения. Учитывая единичный характер вмешательств сравнение между группами невозможно. Выполнение стандартной гемигепатэктомии сопровождалось незначительной кровопотерей как в группе симультанных операций, так и в группе этапного хирургического лечения, медиана кровопотери составила 300 (150;400) мл и 400 (200;1200) мл, (p=0,5). Кровопотеря при гемигепатэктомии с резекцией контрлатеральной доли в группе симультанных

операций составила 400 (340;800) мл, а в группе этапного хирургического лечения – 700 (300;1600) мл и также статистически не различалась между группами, ($p=0,5$). Объем кровопотери при центральной резекции печени значительно больше по сравнению с другими операциями, но поскольку в группе симультанных операций данные операции не выполнялись, сравнить объем кровопотери невозможно. Проведен анализ внутри групп симультанных операций и этапного хирургического лечения объема кровопотери при выполнении разных видов резекций печени. В группе симультанных операций объем кровопотери при выполнении бисегментэктомии с резекцией контрлатеральной доли, гемигепатэктомии, гемигепатэктомии с резекцией контрлатеральной доли статистически значимо различался между видами выполненных операций (Kruskal-Wallis ANOVA, $p=0,005$). С учетом множественного сравнения объем кровопотери при выполнении гемигепатэктомии с резекцией контрлатеральной доли статистически значимо был больше в сравнении со стандартной гемигепатэктомией, $p= 0,0006$ (Рисунок 44). В группе этапного хирургического лечения при выполнении гемигепатэктомии, гемигепатэктомии с резекцией контрлатеральной доли, расширенной гемигепатэктомии, центральной резекции объем кровопотери статистически не различался между видами выполненных операций, несмотря на столь значимые отклонения в объеме кровопотери даже при центральной резекции печени (Kruskal-Wallis ANOVA, $p=0,3$) (Рисунок 44).

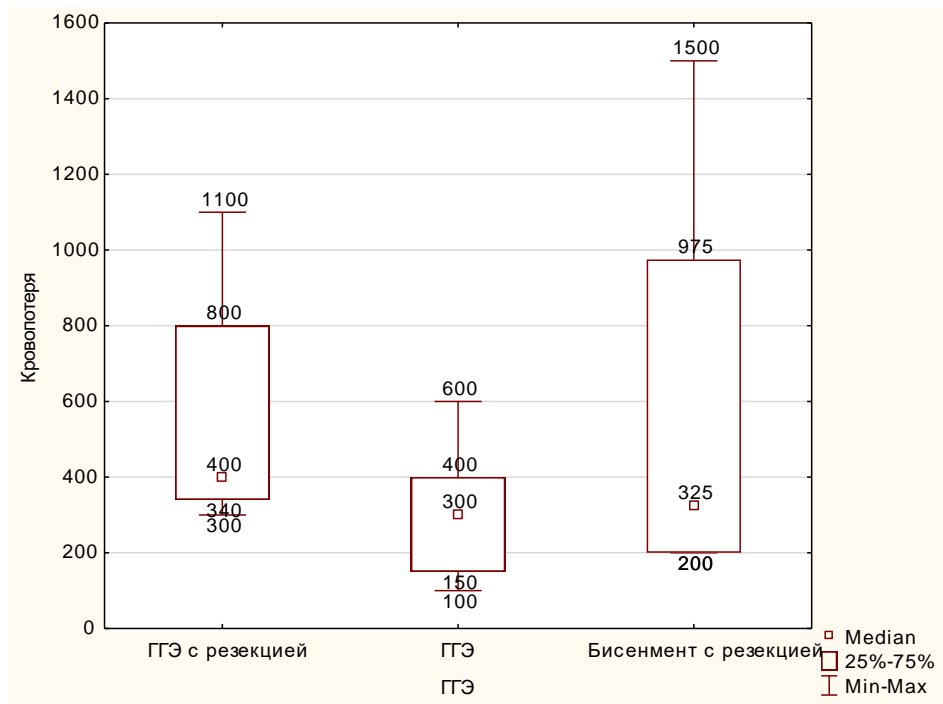


Рисунок 44 – Объем кровопотери в зависимости от вида резекции печени в группе симультанных операций

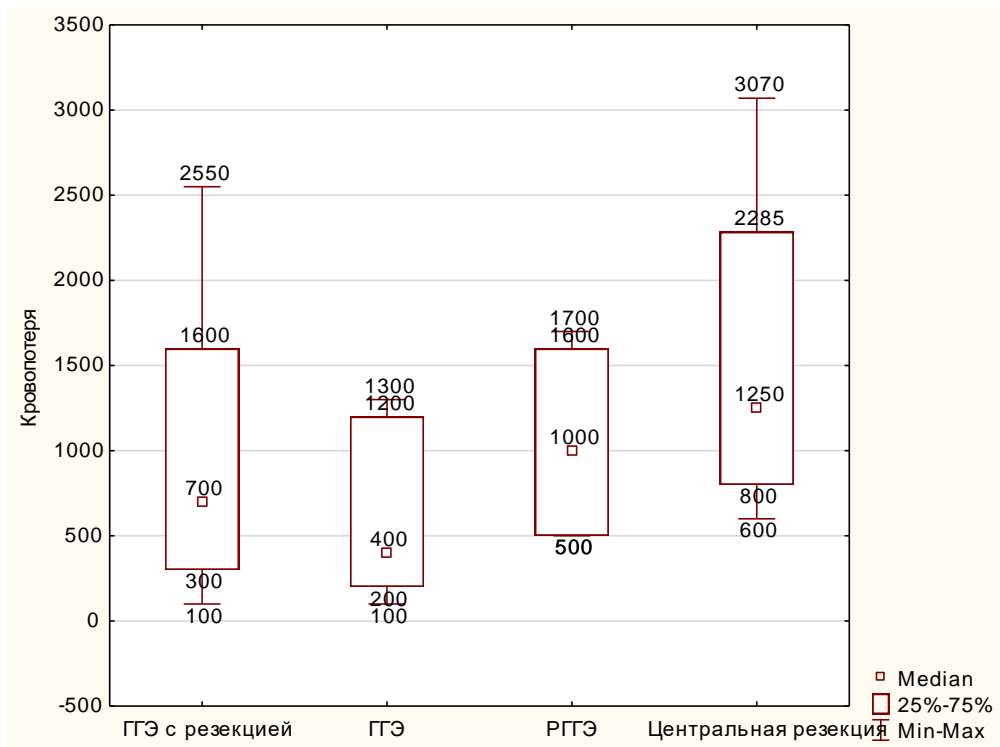


Рисунок 45 – Объем кровопотери в зависимости от вида резекции печени в группе этапного хирургического лечения

Одним из способов уменьшения объема кровопотери является применение маневра Pringle. В группе симультанных операций приём Pringle применили у 37/129 (29%) больных, а в группе этапного хирургического лечения – у 14/44 (32%), что статистически не различалось, ($p=0,7$), (Таблица 23). Медиана длительности приёма Pringle в группе симультанных операций составила 30 (20;40) минут, а в группе этапного хирургического лечения – 35 (25;60) минут и статистически не различалась между группами, ($p=0,4$). Рассмотрена частота и длительность применения приёма Pringle в зависимости от объема резекции печени. При экономной резекции печени приём Pringle в группе симультанных операций использовали у 26/101 (26%) пациентов, что было сопоставимо с группой этапного хирургического лечения – 3/16 (19%), $p=0,8$. Длительность приёма при экономных резекциях печени между сравниваемыми группами статистически не различалась и составила 26 (20;40) минут в группе симультанных операций и 22 (18;40) минуты – в группе этапного хирургического лечения, $p=0,4$. Частота применения приёма Pringle при обширных резекциях печени была одинакова в группах и составила 11/28 (39%) случаев, $p=1,0$. Длительность применения приёма также статистически не различалась между группами и составила 33(27;40) минуты в группе симультанных операций и 40 (25;70) минут – в группе этапного хирургического лечения, $p=0,5$. Частота применения приёма в группе симультанных операций при выполнении обширных резекций и экономных резекций печени статистически не различалась, $p=0,16$. Также не выявлено различий в частоте применения приёма Pringle при обширных и экономных резекциях печени в группе этапного хирургического лечения, $p=0,19$. Длительность приёма в группе симультанных операций при выполнении обширных резекций печени в сравнении с экономными статистически не различалась, $p=0,17$. Также нет различий в длительности применения приёма Pringle между аналогичными операциями и в группе этапного хирургического лечения, $p=0,13$.

Таблица 23 – Частота и длительность приёма Pringle в зависимости от объема резекции печени

	Маневр Pringle (мин) Медиана (квартили) (мин;макс)		P
	Симультанные n=129	Этапные n=44	
Общая частота	37 (29%)	14(44%)	0,7
Длительность (мин)	30 (20;40) (12;120)	35 (25;60) (18;120)	0,4
Экономные Частота Длительность (мин)	26/101 (26%)	3/16 (19%)	0,8
	26 (20;40) (12;70)	22 (18;40) (18;40)	0,4
Обширные Частота Длительность (мин)	11/28 (39%)	11/28 (39%)	1,0
	33(27;40) (20;120)	40 (25;70) (20;120)	0,5

Объем кровопотери при применении приёма Pringle в группе симультанных операций составил 300 (140;400) мл, а без применения – 230 (150;420) мл и был сопоставим, $p=0,56$ (Таблица 24). В группе этапного хирургического лечения объем кровопотери при применении маневра Pringle составил 550 (100;1300) мл, а без применения – 400 (300; 1000) мл и также статистически не различался, $p=0,9$. Нами отмечено, что если временное прекращение афферентного кровотока в печени не применялось, то кровопотеря статистически значимо была больше в группе этапного хирургического лечения, $p=0,002$. Однако, там, где афферентный кровоток был прекращен, объем кровопотери между группами не различался, $p=0,16$. В данном случае важно подчеркнуть, что прекращение кровотока в печени при помощи приёма Pringle приводило объем кровопотери приблизительно к одному уровню, вне зависимости от объема резекции печени. С другой стороны, эффективность данного приёма сложно продемонстрировать по той причине, что если его не использовать, то это может существенно увеличивать риск геморрагического шока и летального исхода.

Таблица 24 – Объем кровопотери в зависимости от использования маневра Pringle в группе симультанных операций и этапного хирургического лечения

Операции	Кровопотеря (мл) Медиана (квартили) (мин;макс)		p
	Симультанные n=129	Этапные n=44	
С маневром Pringle	300(140;400) (20;1800)	550(100;1300) (0;3070)	0,16
Без маневра Pringle	230 (150;420) (0;1500)	400 (300;1000) (100;2550)	0,002
P	0,56	0,9	

Проведен анализ взаимосвязи объема кровопотери и частоты R1 резекции печени (Рисунок 46). ROC анализ показал отсутствие связи между объемом кровопотери и частотой выполнения R1 резекции печени (Площадь под кривой =0,55, p=0,4).

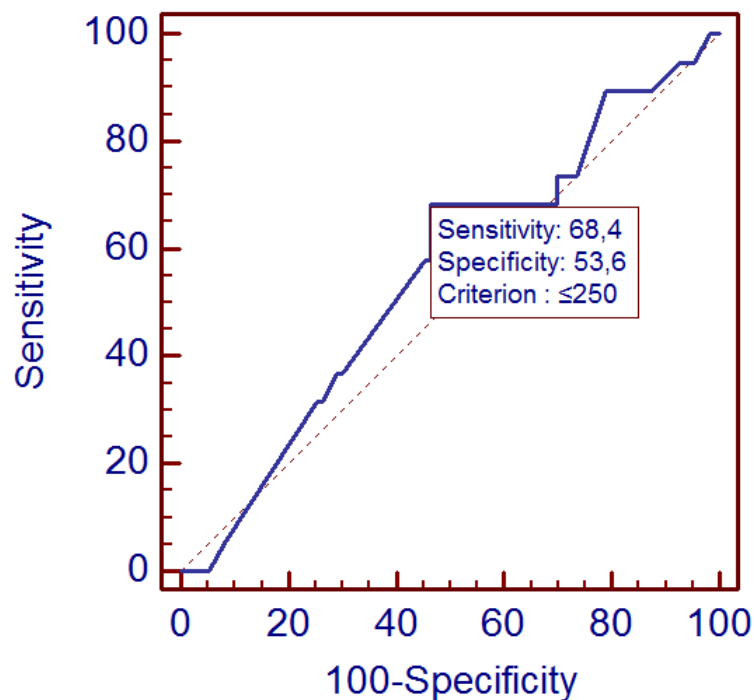


Рисунок 46 – ROC-кривая, демонстрирующая взаимосвязь объема кровопотери с частотой R1 резекции печени

Проведен анализ взаимосвязи объема кровопотери и частоты послеоперационных осложнений (Рисунок 47). ROC-анализ показал удовлетворительную связь между объемом кровопотери и частотой осложнений после операции (Площадь под кривой = 0,63, $p=0,007$). При чувствительности модели 72% и специфичности 51% граница кровопотери составила 250мл. Учитывая наличие связи объема кровопотери и частоты осложнений, граница которой составила 250мл, проведен анализ факторов распространенности болезни, связанных с увеличенной кровопотерей.

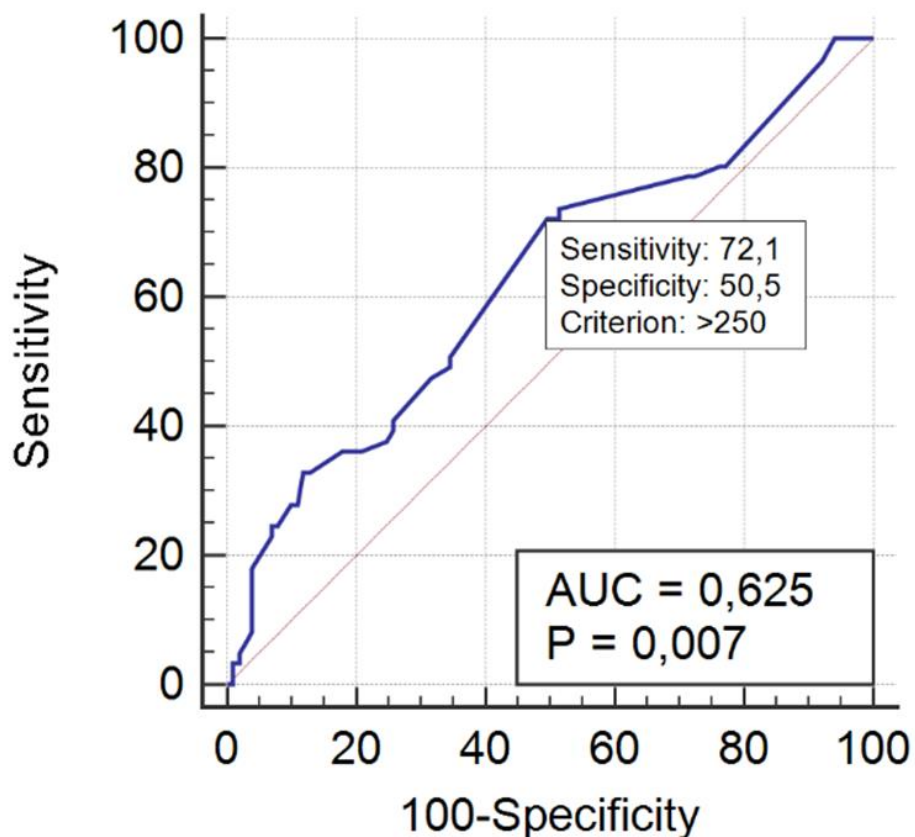


Рисунок 47 – ROC-кривая, демонстрирующая взаимосвязь между объемом кровопотери и частотой послеоперационных осложнений

Больные были распределены в зависимости от объема кровопотери ≤ 250 мл и > 250 мл по предполагаемым факторам, которые могут повышать риск кровопотери (Таблица 25). У больных в группе с кровопотерей > 250 мл возраст сопоставим с группой с кровопотерей ≤ 250 мл: 58 (50;66) и 60 (49;66) лет соответственно, $p=0,9$.

Соотношение мужчин и женщин с кровопотерей > 250 мл и ≤ 250 мл было одинаково, $p=0,9$. Кровопотеря >250 мл встречалась с одинаковой частотой при локализации опухоли в прямой или ободочной кишке у 47/79 (59%) и 59/94 (63%) пациентов, $p=0,8$. Также на объем кровопотери не влияла глубина инвазии Т3-4 в группе с кровопотерей > 250 мл в сравнении с группой ≤ 250 мл, $p=0,5$. Частота поражения регионарных лимфоузлов была одинакова в группе с кровопотерей > 250 мл и ≤ 250 мл, $p=0,45$. При размере наибольшего метастаза в печени ≥ 5 см статистически значимо больше частота больных с объемом кровопотери >250 мл по сравнению с больными с размером метастаза менее 5 см – у 24/94 (26%) и у 7/79 (9%) пациентов соответственно, $p=0,008$. Учитывая тот факт, что большая часть метастазов имеет наибольший размер менее 5 см 142/173 (82%), то дополнительно проведен анализ влияния медианы размера метастаза на частоту объема кровопотери ≤ 250 мл и > 250 мл. Медиана наибольшего размера метастаза в печени статистически значимо была больше в группе с кровопотерей >250 мл по сравнению с группой ≤ 250 мл – 3 (2;5) см и 2 (1;4)см соответственно, $p=0,00003$. В группе с кровопотерей > 250 мл статистически значимо преобладали множественные метастазы – в 30/94 (32%) наблюдениях, в то время как в группе с кровопотерей ≤ 250 мл преимущественно были солитарные метастазы в 39/79 (49%) наблюдениях, $p=0,01$. Данное отличие продемонстрировано при помощи медиан и квартилей: при равных медианах числа метастазов в печени квартили среди пациентов в группе с осложнениями были больше в сравнении с пациентами без осложнений и составили (1;4) и (1;3) соответственно, $p=0,006$. Частота билобарного поражения печени была выше среди больных в группе с кровопотерей >250 мл в сравнении с пациентами с кровопотерей ≤ 250 мл и составила 53/94 (56%) и 30/79 (38%), $p=0,007$. Уровень РЭА статистически не различался между группами и составил 8(3;23)нг/мл с кровопотерей >250 мл и 6(3;25) нг/мл с кровопотерей ≤ 250 мл, $p=0,8$. Уровень СА-19.9 также статистически не различался между группами и составил в группе с кровопотерей >250 мл 15(4;27) Ед/мл и в группе с кровопотерей ≤ 250 мл – 9(3;17) Ед/мл. Стоит отметить, что онкомаркер СА-19,9 у 75% больных был в пределах нормы – 12 (3;25) Ед/мл. Частота выполнения обширных резекций

печени в группе с кровопотерей >250 мл статистически значимо была выше в сравнении с частотой выполнения обширных резекций печени с кровопотерей ≤ 250 мл и составила 44/94 (47%) и 12/79 (15%) соответственно, $p=0,0001$. Операции на правой и левой половине ободочной кишки, прямой кишке сопровождаются равным числом данных вмешательств как в группе с кровопотерей >250 мл, так и в группе с кровопотерей ≤ 250 мл, $p=0,6$.

Этапное хирургическое лечение сопровождалось большей частотой случаев кровопотери >250 мл по сравнению с кровопотерей ≤ 250 мл и составило 32/94 (34%) и 12/79 (15%), $p=0,007$. Частота маневра Прингла при кровопотере >250 мл и при кровопотере ≤ 250 мл статистически не различалась и составила 33/94 (35%) и 18/79 (23%) соответственно, $p=0,1$. Продолжительность приёма Прингла в группе с кровопотерей > 250 мл и ≤ 250 мл составила 33(27;60) мин и 23(20;30) мин, $p=0,5$. У больных с проведенной неоадьювантной химиотерапией статистически значимо увеличивалась частота кровопотери >250 мл по сравнению с больными без неоадьювантной химиотерапии соответственно, $p=0,037$.

Таблица 25 – Зависимость объема кровопотери от клинико-морфологических характеристик

Показатели	Значения n=173	Кровопотеря		P
		≤ 250 мл n=79	>250 мл n=94	
Возраст Медиана (Квартили) (min-max)	58 (50;66) (30-78)	60(49;66) (30-78)	58(50;66) (30-77)	0,9
Пол				
Мужской	91 (53%)	38(48%)	53(56%)	0,3
Женский	82(47%)	41(52%)	41(44%)	
Локализация опухоли				
Ободочная кишка	67 (39%)	32(41%)	35(37%)	0,8
Прямая кишка	106 (61%)	47(59%)	59(63%)	
T				0,5
1-2	8 (5%)	5(6%)	3(3%)	
3-4	165 (95%)	74(91%)	91(97%)	

N				0,45
0	32(18%)	17(22%)	15(16%)	
+	141(82%)	62(78%)	79(84%)	
Размер наибольшего метастаза в печени (см)	2,4(1,5;4) (0,5-13)	2 (1,2;2,7) (0,5-10)	3 (2;5) (0,6-13)	0,000
<5 см	142 (82%)	72(91%)	70(74%)	
≥5 см	31(18%)	7(9%)	24(26%)	0,008
Число метастазов:	2(1;3) (1-20)	2(1;3) (1-20)	2(1;4) (1-20)	0,006
Солитарный (1)	68(39%)	39(49%)	29(31%)	0,01
Единичные (2-3)	63(36%)	28(35%)	35(37%)	
Множественные (> 3)	42(24%)	12(15%)	30(32%)	
Поражение долей печени				
Правая	56(32%)	26(33%)	30(32%)	0,007
Левая	34(20%)	23(29%)	11(12%)	
Билобарное	83(48%)	30(38%)	53(56%)	
РЭА нг/мл	7(3;23) (0-2630)	6(3;25) (1-505)	8(3;23) (0-2630)	0,8
СА-19,9 Ед/мл	12(3;25) (0-1400)	9(3;17) (0-494)	15(4;27) (0-1400)	0,07
Резекции печени				0,000
Экономные	117 (68%)	67(85%)	50(53%)	
Обширные	56 (32%)	12(15%)	44(47%)	
Объем резекции кишки:				
Правая половина ободочной	9(5%)	5(6%)	4(4%)	0,6
Левая половина ободочной	57 (33%)	28(35%)	29(32%)	
Прямая кишка	107 (62%)	46(57%)	61(60%)	
Вид операции				
Симультанные	129(75%)	67(85%)	62(66%)	0,007
Этапные	44(25%)	12(15%)	32(34%)	
Пережатие связки				
Частота	51(29%)	18(23%)	33(35%)	0,1
Продолжительность (мин)	30(22;45)	23(20;30)	33(27;60)	0,5
Неoadьювантная химиотерапия				
Не проводили	138 (80%)	69(87%)	69(73%)	0,037

Проводили	35(20%)	10(13%)	25(27%)	
-----------	---------	---------	---------	--

С целью определения факторов, влияющих на объем кровопотери проведена логистическая регрессия (Таблица 26). При однофакторном анализе, такие факторы как возраст, пол, локализация опухоли (ободочная, прямая кишка), глубина инвазии (T1-2, T3-4), поражение регионарных лимфоузлов опухоли прямой/ободочной кишки (N0, N+), уровень РЭА и СА 19,9, вид резекции кишки (правой половины, левой половины, прямой кишки), не оказывали влияние на кровопотерю. Размер наибольшего метастаза в печени ≥ 5 см связан с повышенным шансом кровопотери > 250 мл в 3,5 (1,4-8,7) раза по сравнению с размером < 5 см, $p=0,006$. Учитывая тот факт, что у 142/173 (82%) больных размер метастаза был менее 5 см, а медиана размера метастаза составила 2,4 (1,5;4) выбрана другая граница для расчета шансов кровопотери. В качестве границы выбран размер 2,1 см, полученный при ROC анализе с наилучшей чувствительностью и специфичностью, влияющий на развитие частоты осложнений. Шанс кровопотери более 250 мл при размере наибольшего метастаза в печени $> 2,1$ см выше в 4,8 (2,5-9,3) раза по сравнению с размером $\leq 2,1$ см, $p=0,00002$. Единичные метастазы в печени не увеличивают шанс кровопотери более 250 мл относительно солитарных метастазов, $p=0,14$. Множественные метастазы в печени увеличивают шанс кровопотери более 250 мл в 3,4 (1,4-7,7) раза относительно солитарных метастазов. В этой связи солитарные и единичные метастазы объединены в группу ≤ 3 метастазов. При количестве метастазов более 3 шанс кровопотери более 250 мл в 2,6 (1,2-5,6) раза выше относительно 3 и менее метастазов в печени, $p=0,01$. Поражение метастазами правой доли печени не уменьшает шанс кровопотери относительно билобарного поражения, $p=0,2$. При поражении левой доли печени шанс кровопотери более 250 мл меньше относительно билобарного поражения и составил 0,27 (0,1-0,6), $p=0,002$. Левая и правая доли печени объединены в один признак: монолобарное поражение. Билобарное поражение печени метастазами увеличивает шанс

кровопотери более 250мл в 2,1 (1,2-3,9) раза в сравнении с монолобарным поражением, $p=0,01$.

Таблица 26 – Факторы, связанные с повышенным объемом интраоперационной кровопотери

Фактор	Анализ			
	Однофакторный		Многофакторный	
	ОШ (95%ДИ)	P	ОШ (95%ДИ)	P
Возраст	1(0,97-1,02)	0,9		
Пол				
Мужской	1,4(0,8-2,5)	0,3		
Женский	1			
Локализация опухоли				
Ободочная	1	0,6		
Прямая	1,1 (0,6-2,1)			
T				
1-2	1	0,3		
3-4	2 (0,5-8,9)			
N				
0	1	0,3		
+	1,4(0,7-3,1)			
Размер наибольшего метастаза в печени (см)				
<5	1	0,006		
≥5	3,5 (1,4-8,7)			
Размер наибольшего метастаза в печени (см)				
≤2,1	1	0,00002	1	0,000
>2,1	4,8 (2,5-9,3)			
Число метастазов в печени				
Солидарный	1	0,14		
Единичные	1,7 (0,8-3,3)			
Множественные	3,4 (1,4-7,7)			
Число метастазов в печени				
3	1	0,01		
>3	2,6 (1,2-5,6)			

Поражение долей печени Правая Левая Билобарное	0,65 (0,3-1,3) 0,27 (0,1-0,6) 1	0,2 0,002		
Поражение долей печени Монолобарное Билобарное	1 2,1 (1,2-3,9)	0,01		
РЭА	1,001(0,99-1,003)	0,4		
СА 19,9	1,002(0,99- 1,004)	0,24		
Резекции печени Экономные резекции Обширные резекции	1 4,9 (2,4-10)	0,0000		
Резекции 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 Да Продолжительность	1 2(0,96-4,1) 1,03 (1,01-1,05)	0,06 0,003	1,03(1,003- 1,1)	0,02
Неoadьювантная химиотерапия Не проводили Проводили	1 2,5 (1,1-5,6)	0,003		

Обширные резекции печени увеличивают шанс кровопотери более 250мл в 4,9 (2,4-10) раза относительно экономных резекций печени, $p=0,00003$. Этапное хирургическое лечение увеличивает вероятность шанса кровопотери более 250мл в 2,9 (1,4-6) раза в сравнении с симультанными операциями, $p=0,005$. Данный факт обусловлен большей частотой обширных резекций печени в этой группе. В дальнейшем группа пациентов с обширными резекциями печени будет

проанализирована отдельно. С увеличением продолжительности приёма Pringle увеличивается шанс кровопотери более 250мл. Поскольку данный приём используют с целью уменьшения кровопотери, то возникший парадокс объясняется тем, что его применение было в процессе уже начавшейся повышенной кровопотери во время транссекции печени. Если не применять приём Pringle в этих случаях, то вероятность кровопотери будет существенно больше. Проведение неoadьювантной химиотерапии до 4 курсов увеличивает шанс кровопотери более 250мл в 2,5 (1,1-5,6) раза относительно пациентов не получавших химиотерапию, $p=0,003$.

При многофакторном анализе только размер наибольшего метастаза в печени и продолжительность приёма Pringle являются независимыми прогностическими факторами. При размере метастаза более 2,1см вероятность шанса кровопотери более 250мл увеличивается в 5,4 (2,2-13) раза относительно размера $\leq 2,1$ см, $p=0,0001$. Шанс кровопотери более 250мл зависит от длительности приёма Pringle и составляет 1,03(1,003-1,1), $p=0,02$. При ROC анализе выявлена граница, при которой вероятность кровопотери более 250мл составляет 27 минут, $AUC=0,62$, $p=0,006$ (Рисунок 48).

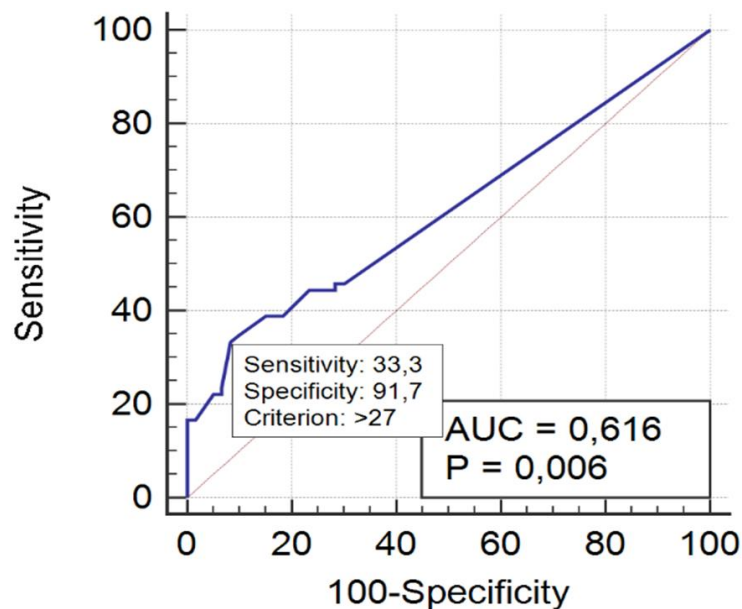


Рисунок 48 – ROC-кривая зависимости между продолжительностью маневра Прингла и объемом кровопотери

4.4 Послеоперационные осложнения и летальность

Летальность в группе симультанных операций составила 1/129 (1%) и была сопоставима с группой этапного хирургического лечения – 1/44 (2%), $p=0,98$ (Таблица 27). Причиной летального исхода в группе симультанных операций была перевязка 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 причиной летального исхода после правосторонней гемигепатэктомии с резекцией контрлатеральной доли печени стал сепсис и полиорганная недостаточность.

Клинический случай.

Больной А., 51 год, обратился в ГНЦК с жалобами на боли в полости малого таза, жидкий стул, вздутие живота. Вышеуказанные жалобы отмечались в течение трех месяцев. Больному проведено полное обследование. *Колоноскопия* проведена до 9см в прямую кишку, где определяется дистальный край опухоли, циркулярно суживающей просвет кишки до 0,6см в диаметре. Провести аппарат за сужение не представляется возможным (диаметр аппарата 1,2см). Биопсия опухоли № 11338-39 – комплексы низкодифференцированной аденокарциномы.

МСКТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза: в легких очаговых образований не определяется. Печень не увеличена, кранио-каудальный размер 14,5см. На границе 8/4сегмента печени определяется очаговое образование 3,2x2,3см. Других очаговых образований в печени не определяется. В воротах печени определяются два узла 1,0 и 1,8x1,3см. Поджелудочная железа не увеличена, головка 2,4 см, тело 1,8см, хвост 1,9см, диффузно однородной структуры. Надпочечники не изменены. Почки обычных размеров, положения. ЧЛС не изменена. Паренхима сохранена. В паренхиме правой почки определяются три кисты от 0,2 до 1,0см. Концентрационная и выделительная функция почек

сохранена. В парааортальной области определяются единичные лимфатические узлы до 0,6см. Аорта и магистральные сосуды с признаками атеросклеротических изменений.

МРТ органов брюшной полости: печень увеличена (кранио-каудальный размер до 17,7см), контуры ее ровные и четкие. На границе S7/S8 печени определяется метастатический очаг размерами 4,0см, прилежащий (без четких границ) к нижней полой вене и вовлекает правую печеночную вену. Между воротной веной и нижней полой веной определяется лимфатический узел, размерами до 2,0 см. Желчный пузырь обычных размеров и формы. В просвете желчного пузыря определяются множественные конкременты, размерами до 0,2см. Внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены. Селезенка не увеличена. Поджелудочная железа обычных размеров, структура однородная. Надпочечники не увеличены, без явных узловых образований. В правой почке определяются паренхиматозные кисты, размерами до 1,0см. Паранефральная клетчатка – без особенностей. Свободной и осумкованной жидкости в брюшной полости не выявлено.

МРТ малого таза: первичная опухоль определяется в виде циркулярного утолщения стенок среднеампулярного отдела прямой кишки. Дистальный край опухоли определяется на расстоянии 113мм от анального края. Дистальный край опухоли отмечается выше верхнего края m.puborectalis на 60мм. В краниокаудальном направлении опухоль имеет протяженность 61мм. Проксимальный край опухоли располагается на уровне перехода тазовой брюшины. Опухоль инфильтрирует кишечную стенку циркулярно и распространяется за пределы кишечной стенки на глубину до 22 мм, преимущественно за счет массивной экстрамуральной инвазии сосудов. Отмечается циркулярное вовлечение мезоректальной фасции и верхнего полюса левого семенного пузырька. В мезоректальной клетчатке определяются множественные (более 6) лимфатические узлы с неоднородным МР-сигналом, размером до 1,2см. Отмечаются признаки инвазии экстрамуральных сосудов. Наименьшее расстояние до мезоректальной фасции менее 1 мм. Потенциальный латеральный край резекции вовлечен. По ходу ветвей левых внутренних

подвздошных сосудов определяется лимфатический узел, размерами 0,8см. По ходу правых наружных подвздошных сосудов определяется лимфатический узел, размерами 1,2см. Высказать об их природе затруднительно.

Уровень онкомаркеров: РЭА = 2,7 нг/мл, СА 19-9 = 20,2 Ед/мл

Проведен мультидисциплинарный консилиум, учитывая симптомный характер опухоли – нарушение кишечной проходимости, болевой синдром – принято решение выполнить симультанную операцию по жизненным показаниям.

Первым этапом выполнена операция Гартмана. Особенностью данного этапа были технические трудности, обусловленные анатомически узким тазом, крупными размерами образования. При визуальном осмотре препарата по пресакральной поверхности визуализировались множественные опухолевые депозиты, что позволяло предположить позитивный циркулярный край резекции. В связи с выраженной дилатацией толстой кишки, сомнительным циркулярным краем резекции от формирования анастомоза было решено воздержаться.

Вторым этапом выполнено интраоперационное УЗИ печени, при котором выявлено, что метастаз вовлекает правую печеночную вену, прилежит к средней печеночной вене, располагается в 7 сегменте с переходом на 8 сегмент. Также в области чревного ствола визуализирован узел, подозрительный на метастатический до 2см в диаметре, других проявлений болезни не выявлено. Решено выполнить сегментэктомию 7 с резекцией 8 сегмента печени и лимфаденэктомию чревного ствола.

Печень мобилизована от связочного аппарата. Внепеченочно выделена правая печеночная вена. Прошита сшивающе-режущим аппаратом, пересечена. Фиссуральным способом осуществлена транссекция печени с использованием водоструйного диссектора. В процессе транссекции пересечена средняя печеночная вена, которая прилежала к метастазу. Средняя печеночная вена формирует единый ствол с левой печеночной веной и впадает в нижнюю полую вену. Кровоток в бассейне левой печеночной вены сохранен. Правая нижняя печеночная вена не выражена. По данным интраоперационного УЗИ кровоток в системе правой и левой воротных вен сохранен. В операционной был проведен

консилиум. Решено отказаться от лимфаденэктомии и завершить операцию. Объем кровопотери составил 500мл.

Больной переведен в палату интенсивной терапии. В течение суток произошло резкое нарастание лактата до 4,2 ед/мл. По коагулограмме уровень D-димера составил 13 нг/мл, антитромбина III – 35%. Данная ситуация была расценена как ДВС – синдром с развитием лактат-ацидоза. Начато консервативное лечение. На вторые сутки больному выполнена КТ печени с внутривенным контрастированием, на которой контрастировались правая и левая ветви воротной вены и их деление на секторальные и сегментарные ветви. Определялась проходимость левой печеночной вены, бассейны правой и средней печеночных вен не контрастировались, также не контрастировалась нижняя правая печеночная вена. В последующие трое суток уровень D-димера поднялся до 20 нг/мл, при низком уровне антитромбина III – 30-45%. В этот период уровень билирубина был в норме и не превышал 21 мкмоль/л. Однако АЛТ и АСТ нарастали с 300 Ед/л и 200 до 700 Ед/л и 600 Ед/л соответственно. На 6-е сутки билирубин поднялся до 35 мкмоль/л. На фоне консервативной терапии в течение 8 суток уровень лактата поднялся до 21 ед/мл. Уровень билирубина поднялся до 80 мкмоль/л, АЛТ – 1500 Ед/л, АСТ – 1600 Ед/л. Присоединилась почечная недостаточность, креатинин – 1012 г/л, мочевины – 76,3 ммоль/л, калий – 6,0 -7,0 ммоль/л, олигурия – до 600 мл в сутки на фоне больших доз фуросемида. Проведено 2 сеанса гемодиализа без эффекта в анализах крови (креатинин – 1058 г/л, мочевины – 55,4 ммоль/л, калий – 7,0-7,3 ммоль/л). На 10-е сутки на фоне гиперкалиемии до 7,7 ммоль/л случился летальный исход.

Таким образом, у больного в связи с нарушением оттока крови по правой и средней печеночных вен запустился ДВС – синдром, приведший к печеночно-почечной недостаточности.

Частота осложнений в группе симультанных операций составила 40/129 (31%) случаев, а в группе этапного хирургического лечения 23/44 (52 %) случая и статистически значимо была выше в сравнении с группой симультанных операций, ($p=0,02$). Астенический синдром наблюдался по 1 случаю в каждой группе и статистически не различался, ($p=0,98$). Данный синдром характеризовался

выраженной слабостью, апатией и быстрой мышечной утомляемостью при отсутствии осложнений со стороны хирургического вмешательства, пациенты длительно находились на постельном режиме без существенной динамики. Лихорадка, не связанная с осложнениями воспалительного характера, наблюдалась у 8/129 (6%) больных в группе симультанных операций и у 4/44 (9%) больных в группе этапного хирургического лечения, $p=0,76$. Подъем температуры более 38°C без озноба связывали с постоперационными изменениями в печени, поскольку инфекционных осложнений или антибиотикоассоциированного колита, а также жидкостных скоплений в зоне резекции печени не было выявлено при объективном обследовании. Антибиотикоассоциированную диарею наблюдали у 7/129 (5%) больных в группе симультанных операций и у 5/44 (11%) больных в группе этапного хирургического лечения, ($p=0,56$). Лимфоррея в группе симультанных операций была в 1/129 (1%) случае, а в группе этапного хирургического лечения в 2/44 (5%) случаях и статистически не различалась, $p=0,32$. Данное осложнение развивалось только у больных, перенесших лимфодиссекцию в области гепатодуоденальной связки. Применение биполярной коагуляции инструментом ViClamp при диссекции в области гепатодуоденальной связки, а также вдоль общей печеночной артерии и правой полуокружности чревного ствола позволило нивелировать данное осложнение. Наиболее существенным аспектом транссекции печени является обработка желчных протоков с целью предотвращения формирования желчных свищей. Данная проблема до сих пор не решена в резекционной гепатологии. Частота желчных свищей была несколько выше в группе симультанных операции по сравнению с этапным хирургическим лечением – 4/129 (3%) и 5/44 (11%), $p=0,35$.

Таблица 27 – 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
Лимфорей	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

Биломы наблюдали только в группе симультанных операций у 2/129 (2 %) больных, $p=0,98$. Абсцессы зоны резекции в группе симультанных операций

возникали в 10/129 (8%) случаях, а в группе этапного хирургического лечения – в 3/44 (7%) и статистически не различались, $p=0,83$. Правосторонний гидроторакс являлся реакцией на инфицированное воспаление под диафрагмой в зоне резекции печени. В данном случае, реактивный плеврит расценивался как осложнение, так как был необходим торакоцентез с целью эвакуации жидкости из плевральной полости. Показанием для торакоцентеза служил объем жидкости в плевральной полости более 500мл. В группе симультанных операций правосторонний гидроторакс развивался у 7/129 (5%) пациентов, а в группе этапного хирургического лечения – у 1/44 (2%), $p=0,65$. Стоит отметить, что жидкость, полученная после пункции плевральной полости, исследовали на предмет атипичных клеток, а также выполняли микробиологическое исследование на предмет инфицирования. Во всех случаях жидкость из плевральной полости была стерильной, и ни в одном случае раковых клеток не было найдено. Гематомы в области резекции печени образовались у 4/129 (3%) пациентов в группе симультанных операций и у 2/44 (5%) – в группе этапного хирургического лечения, $p=0,97$. Печеночная недостаточность в группе симультанных операций развивалась в 2/129 (2%) наблюдениях и в 3/44 (7%) – в группе этапного хирургического лечения, $p=0,2$. Данное осложнение является следствием обширной резекции печени.

Клинический случай.

Пациент К, 56 лет, обратился в ГНЦК с жалобами на примесь крови в стуле в течение полугода.

Больной обследован.

Per rectum: Анус сомкнут. Прианальная область и область промежности не изменены. Тонус и волевые усилия анального сфинктера были сохранены. На 7см проксимальнее края ануса определялся нижний полюс опухоли, преимущественно по правой полуокружности, занимающей 1/2 окружности кишки, проксимальный не был достижим, опухоль умеренно смещалась при пальпации.

Колоноскопия: исследование проведено до купола слепой кишки. В прямой кишке на 7см от края ануса экзофитная опухоль протяженностью 5см.

Гистологическое исследование биоптата №17229-36: умеренно дифференцированная аденокарцинома.

МСКТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза: В легких очаговых образований нет. В печени очаговых образований не выявлено. Другой патологии в брюшной полости нет. В среднеампулярном отделе прямой кишки опухоль, протяженностью 4,5 см, наружный контур неровный. Мезоректальная фасция интактна. По ходу опухоли обнаружено 3 лимфатических узла до 0,8 см в диаметре.

ЭГДС: недостаточность кардии. Хронический дуоденит.

Клинический диагноз: рак прямой кишки на 7 см от края ануса сT3NxM0

Проведен консилиум: учитывая расположение и размеры опухоли, а также возможное поражение лимфатических узлов мезоректальной клетчатки, первым этапом пациенту рекомендовали проведение лучевой терапии с последующей оценкой и решением вопроса о хирургическом лечении.

В течение месяца больному провели лучевое лечение (СОД 48 Гр) с радиомодификаторами (5-фторурацил, цисплатин).

Через 8 недель проведено контрольное обследование.

МСКТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза: В легких очаговых образований нет. В S5, S8, S4b печени определяется три метастаза: 1,8см, 1,8см, 2,5см. Другой патологии в брюшной полости нет. В среднеампулярном отделе прямой кишки опухоль, протяженностью 4,5см, наружный контур неровный. Мезоректальная фасция интактна. По ходу опухоли определяются 3 лимфатических узла до 0,8см в диаметре.

С помощью программного обеспечения произведено планирование объема резекции печени. Учитывая расположение метастазов в печени вблизи переднемедианной и заднелатеральной триад радикальный характер операции возможно было обеспечить только при выполнении правосторонней гемигепатэктомии с резекцией S4b печени. Рассчитан остающийся объем печени, который составил 30%.

Изменений в местном статусе не выявлено.

УЗИ сосудов нижних конечностей: УЗИ-признаки тромбоза глубоких вен нижних конечностей не выявляются.

Осмотр терапевта: противопоказаний к оперативному лечению нет.

Клинический диагноз: рак прямой кишки на 7см от края ануса сТ3NхM1, метастазы в печень, состояние после лучевой терапии (СОД 48Гр).

Проведен консилиум: учитывая появление метастазов в печени на фоне лучевой терапии, решено было выполнить симультанную операцию: низкую переднюю резекцию прямой кишки, правостороннюю гемигепатэктомию, атипичную резекцию 4b сегмента печени.

На операции дополнительных проявлений болезни не было выявлено, в связи с чем больному выполнена низкая передняя резекция прямой кишки с мобилизацией левого изгиба ободочной кишки, формированием колоректального анастомоза «бок в конец», двуствольная трансверзостомия; правосторонняя гемигепатэктомию, атипичная резекция 4b сегмента печени.

В первые сутки отмечена иктеричность склер. В последующие 5 суток больной находился на постельном режиме в связи с выраженной сонливостью и слабостью. В этот период кожные покровы пожелтели, уровень билирубина в крови поднялся до 138 мкмоль/л, в равной степени как за счет прямого, так и непрямого билирубина. Уровень альбумина снизился до 20 г/л, белок – до 40 г/л, антитромбин III – до 35%. Данное состояние расценено как печеночная недостаточность. Однако показатели АЛТ и АСТ на фоне проводимой консервативной терапии гепатопротекторами (Гептрал, Гепта-Мерц) и инфузионной терапии снизились с 2900 Ед/л и 3000 Ед/л до 200 Ед/л и 300 Ед/л соответственно. По дренажам суммарно отделялось до 1500мл серозного содержимого в сутки. Ультразвуковое исследование в динамике отмечало увеличение объема печени, отсутствие признаков портальной гипертензии. В течение недели уровень билирубина оставался на одном уровне, а затем стал снижаться. Уровень ферментов в крови пришел к нормальным значениям. Стоит отметить, что в течение этого времени больной был активизирован, явления сонливости и слабости ушли, однако наблюдалась быстрая утомляемость. Показатели билирубина пришли в норму

спустя 2 недели от момента снижения. Клинические проявления желтухи (иктеричность склер и желтушность кожных покровов) исчезли. Также к концу 4 недели показатели белково-синтетической функции печени пришли к нормальным значениям, дренажи убраны. Больной выписан на амбулаторное наблюдение с последующим проведением химиотерапии.

Патогистологическое исследование № 25286-99: на фоне фиброза и воспалительной инфильтрации обнаружена умеренно дифференцированная аденокарцинома, ограниченная пределами кишечной стенки (наружным мышечным слоем). В 2 лимфатических узлах из 16 исследованных метастазы опухоли аналогичного строения. В просвете расширенных лимфатических сосудов (интрамурально) скопления раковых клеток. Во всех исследованных фрагментах печеночной ткани метастазы умеренно дифференцированной аденокарциномы с перипортальным и периваскулярным ростом, окруженные уплощенными гепатоцитами и лимфоидной инфильтрацией. Строма опухолевых клеток склерозирована, паренхима с очагами некроза. 4 стадия регрессии опухоли по Mandard.

Диагноз: Рак прямой кишки на 7 см от края ануса уcT2N1cM1a. Метастазы рака прямой кишки в 8, 5, 4b сегменты печени, комбинированное лечение.

Таким образом, если больному планируется резекция печени и остающийся объем печени не менее 30%, то возникающая печеночная недостаточность носит компенсированный характер.

Поскольку мы придерживались минимального остаточного объема печени равного 30%, то проявления печеночной недостаточности носили компенсированный характер и не требовали заместительной терапии. Только в одном случае в группе симультанных операций печеночная недостаточность развилась после экономной резекции печени с лигированием правой и средней печеночных вен и была следствием тромбоза в указанных венах, исходом чего стала смерть больного, описанная ранее. Почечная недостаточность сопутствовала печеночной недостаточности и являлась печеночно-почечным синдромом. В группе симультанных операций и в группе этапного хирургического лечения

частота указанного синдрома статистически не различалась и отмечена по 1 наблюдению в сравниваемых группах (1/129 (1%) и 1/44 (2%) соответственно, $p=0,98$). Развитие сепсиса отмечено у 1/129 (1%) пациента в группе симультанных операций и у 1/44 (2,27%) – в группе этапного хирургического лечения, $p=0,98$. Причиной развития сепсиса в группе симультанных операций был абсцесс зоны резекции печени, после дренирования которого все клинические явления были купированы.

Клинический случай

Пациент О, 64 лет, обратился в ГНЦК с жалобами на быструю утомляемость в течение последнего полугода, боли в левой подвздошной и околопупочной области последние 4 месяца, тошноту, вздутие живота через 2-3 часа после приема пищи. Больному проведено полное обследование.

Колоноскопия: осмотр проведен до проксимальной трети сигмовидной кишки, где определяется сужение просвета кишки за счет опухолевидного образования (37 см от ануса). Заключение: стенозирующий рак сигмовидной кишки. Гистологическое исследование биоптата № 151018346 – высокодифференцированная аденокарцинома.

МСКТ органов брюшной полости: рак сигмовидной кишки. Метастазы рака сигмовидной кишки в печень S3 (3,5 см) и S7 (2,5 см), подкапсульно.

МРТ органов брюшной полости: метастазы рака сигмовидной кишки в печень: S3 (3,5 см) и S7 (2,5 см), Киста правой почки (Bosniak I). Других проявлений болезни не выявлено.

ФГДС: грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, неосложненная. Антральная эритематозная гастропатия на фоне субатрофии.

ЭХО-КГ: ФВ 80%. Аневризма межпредсердной перегородки без прорыва. Глобальная сократительная функция миокарда нарушена по типу «жесткого миокарда». Диастолическая дисфункция по II типу.

УЗИ сосудов нижних конечностей: УЗИ-признаки тромбоза глубоких вен нижних конечностей не выявляются. УЗИ-признаки атеросклеротического поражения общей бедренной артерии справа.

Клинический диагноз: рак проксимальной трети сигмовидной кишки T3NxM1. Синхронное метастатическое поражение печени S3 (3,5 см) и S7 (2,5 см). Ишемическая болезнь сердца, ГБ II ст.

Проведен консилиум: учитывая наличие стенозирующей злокачественной опухоли сигмовидной кишки, метастатическое поражение печени – подкапсульных метастазов второго и шестого сегментов печени, пациенту показано оперативное вмешательство в объеме: *резекция левых отделов ободочной кишки. Атипичная резекция S3 и S7 печени.*

На операции: в брюшной полости выпота нет, желудок, селезенка, петли тонкой кишки без патологических изменений. Висцеральная и париетальная брюшина брюшной полости и малого таза гладкая, блестящая, патологических образований не содержит. Опухоль визуализируется в проксимальной трети сигмовидной кишки, деформирует кишечную стенку, прорастает серозную оболочку. Проксимальные отделы толстой кишки не расширены, содержат небольшое количество жидкого содержимого. В VII сегменте печени – метастаз 2х3см, в III сегменте – 3,5см, дополнительно выявлено, что метастаз в III сегменте печени переходит на II и I сегменты. В связи с чем была выполнена симультанная операция: левосторонняя гемиколэктомия, атипичная резекция I, II, III, VII сегментов печени.

Послеоперационный период протекал гладко, из особенностей стоит отметить несколько насыщенный геморрагический компонент в отделяемом по дренажу из зоны резекции 7 сегмента. Наладился регулярный оформленный стул. Начиная с 10-х суток у больного ежедневно в вечернее время стала подниматься температура до 38,5⁰С с ознобами, которая купировалась введением жаропонижающих препаратов. Одновременно с подъемом температуры сократилось отделяемое по дренажу из VII сегмента со 100 до 50 мл. Было выполнено УЗИ печени, по результатам которого, в зоне резекции I, II, III сегментов жидкостных скоплений не определяется, в зоне резекции VII определяется 27мл жидкости, к которой подходит дренаж. Дренаж из зоны резекции I, II, III сегментов удален. В связи с подъемом температуры проводилось промывание дренажа, смена

антибиотикотерапии с цефалоспоринов на карбопенемы с метрогилом. Несмотря на промывание дренажа растворами антисептиков и антибиотикотерапию, содержимое дренажа изменилось с геморрагического на гнойное, и продолжала подниматься температура до $38,5^{\circ}\text{C}$. Выполнен посев отделяемого из дренажа и крови, а также взят анализ на уровень прокальцитонина. Уровень прокальцитонина составил 2 нг/мл. На следующие сутки в крови по предварительным данным определялся рост микрофлоры. Уровень лейкоцитов повысился с $5 \times 10^9/\text{л}$ до $11 \times 10^9/\text{л}$. По данным УЗИ брюшной полости в зоне резекции печени отграниченная полость до 40мл, с неоднородным содержимым и пузырьками газа, выполнена пункция жидкостного скопления и получено гнойное содержимое, взят посев. Данная ситуация расценена, как неадекватное дренирование зоны резекции VII сегмента печени с формированием абсцесса, сепсис. Под ультразвуковой навигацией выполнено дренирование абсцесса и установлен дренаж reagentail. Полость абсцесса промыта растворами антисептиков. В последующие два дня температура снизилась до $37,5^{\circ}\text{C}$, явления озноба исчезли. В посевах из содержимого дренажа и крови определена *Klebsiella pneumoniae* резистентная ко всем антибиотикам. В связи с положительной динамикой состояния и снижения температуры, лейкоцитов до $7 \times 10^9/\text{л}$, продолжили активно промывать полость растворами антисептиков. В связи с резистентностью к проводимой антибиотикотерапии от нее решено отказаться. Последующие двухкратные посева крови не выявили роста микрофлоры. Через неделю больной выписан с 2-мя дренажами домой в удовлетворительном состоянии с рекомендацией промывать ежедневно дренажи по месту жительства. Через месяц отделяемое по дренажам прекратилось, и дренажи были убраны.

Таким образом, у больного развился сепсис как результат неадекватного дренирования зоны операции и присоединения агрессивной флоры.

В группе этапного хирургического лечения после правосторонней гемигепатэктомии и резекции контрлатеральной доли печени в послеоперационном периоде развился сепсис с последующим присоединением полиорганной недостаточности и летальным исходом, описанным ранее.

Несостоятельность анастомоза наблюдалась только в группе симультанных операций, возникнув в 3/107 (3%) наблюдениях среди больных со сформированным межкишечным анастомозом и статистически не различалась с группой этапного хирургического лечения – 0/28, $p=1,0$. В одном случае потребовалось разобщение анастомоза после симультанной операции с экономной резекцией печени, в двух других случаях бессимптомный дефект в анастомозе после передней резекции прямой кишки выявлен при плановой проктографии, и не потребовал дополнительных лечебных мероприятий. Атония мочевого пузыря наблюдалась только в группе симультанных операций у 3/129 (1,55%) больных, и статистических различий в частоте возникновения данного осложнения в сравнении с группой этапного хирургического лечения не получено, $p=0,72$. Эвентрация наблюдалась по одному случаю в каждой группе и статистически не различалась, $p=0,98$. Асцит, парастомальный абсцесс и тромбоз воротной вены наблюдали только в группе симультанных операций по одному случаю, и статистических различий в сравнении с группой этапного хирургического лечения не получено, $p=0,58$. В группе этапного хирургического лечения в 1/44 (2,27%) случае развилась спаечная кишечная непроходимость, потребовавшая повторной операции – энтеролиза, $p=0,58$.

Проведен анализ факторов, связанных с риском развития послеоперационных осложнений среди общей когорты больных с синхронными метастазами колоректального рака в печени (Таблица 28). При этом установлено, что средний возраст пациентов с осложнениями был ниже в сравнении с больными без осложнений: 56 (50;67) и 62 (48;61) года соответственно, $p=0,001$. Соотношение мужчин и женщин среди лиц с отсутствием осложнений и при их наличии было одинаково, $p=0,1$. Риск послеоперационных осложнений при локализации опухоли в прямой кишке существенно выше по сравнению с ее локализацией в ободочной кишке (45/63 (71%) б и 18/63 (29%) больных, $p=0,03$). Вместе с тем не обнаружено каких-либо различий между пациентами с и без осложнений по глубине инвазии ($p=0,8$) и частотой поражения регионарных лимфоузлов ($p=0,09$). Учитывая тот факт, что большая часть метастазов имеет наибольший размер менее 5см 142/173

(82%), такое деление не влияет на частоту осложнений. Установлено, что медиана наибольшего размера метастаза в печени статистически значимо была больше у больных с осложнениями по сравнению с пациентами без осложнения и составила 2 (1,5;4) см и 3 (2;4) см соответственно, $p=0,04$. Также среди лиц с осложнениями статистически значимо чаще наблюдали единичные и множественные метастазы 27/63 (43%) и 20/63 (32%) соответственно, в то время как у больных в группе без осложнений – преимущественно солитарные и единичные 52/110 (47%) и 36/110 (33%) соответственно, $p=0,01$. Данное отличие продемонстрировано при помощи медиан и квартилей: при равных медианах числа метастазов в печени квартили среди лиц с осложнениями были больше в сравнении с отсутствием осложнений и составили (2;4) и (1;3) соответственно, $p=0,003$.

Таблица 28 – Клинико-патоморфологическая характеристика больных с осложнениями или без осложнений в послеоперационном периоде

Показатели	Значения n=173	Осложнения		p
		нет n=110	есть n=63	
Возраст Медиана (Квартили) (min-тах)	58 (49;66) (30-78)	62(50;67) (32-78)	56(48;61) (30-76)	0,001
Пол				
Мужской	91 (53%)	63(57%)	28(44%)	0,1
Женский	82(47%)	47(43%)	35(56%)	
Локализация опухоли				
Ободочная кишка	66 (39%)	48(44%)	18(29%)	0,03
Прямая кишка	107 (61%)	62(56%)	45(71%)	
T				
1-2	8 (5%)	6(5%)	2(3%)	0,7
3-4	165 (95%)	104(95%)	61(97%)	
N				
0	33(19%)	25(23%)	8(13%)	0,19
+	140(81%)	85(77%)	55(87%)	
Размер наибольшего метастаза в печени (см)	2,4(1,5;4) (0,5-13)	2 (1,5;4) (0,5-10)	3 (2;4) (0,8-13)	0,04
<5 см	142 (82%)	89(81%)	53(84%)	

≥5 см	31(18%)	21(19%)	10(16%)	0,6
Число метастазов	2(1;3) (1-20)	2(1;3) (1-20)	2(2;4) (1-20)	0,006
Солитарный	68(39%)	52(47%)	16(25%)	0,01
Единичные	63(36%)	36(33%)	27(43%)	
Множественные	42(24%)	22(20%)	20(32%)	
Поражение долей печени				
Правая	56(32%)	41(37%)	15(24%)	0,008
Левая	34(20%)	26(24%)	8(13%)	
Билобарное	83(48%)	43(39%)	40(63%)	
РЭА нг/мл	7(3;24) (0-2630)	7(2;19)(0- 245)	8(3;51)(0- 2630)	0,8
СА-19,9 Ед/мл	12(3;25) (0-1400)	11(4;24) (0-1400)	13(3;49) (0-1278)	0,3
Резекции печени				0,04
Экономные	117 (68%)	81(74%)	36(57%)	
Обширные	56 (32%)	29(26%)	27(43%)	
Вид резекции кишки				
Правой половины ободочной	9(5%)	7(6%)	2(3%)	0,14
Левой половины ободочной	57 (33%)	41(37%)	16(25%)	
Прямой кишки	107 (62%)	62(56%)	45(72%)	
Тип операции				
Симультанные	129(75%)	89(81%)	40(63%)	0,02
Этапные	44(25%)	21(19%)	23(37%)	
Кровопотеря (мл)	300(150;550) (0-3070)	300(185;400) (0-3070)	340(200;800) (50-2550)	0,007
Пережатие связки				
Частота	51(29%)	28(25%)	23(37%)	0,2
Продолжительность	30(22;45)	30(20;38)	40(22;60)	
Неoadьювантная химиотерапия				
Не проводили	138 (80%)	92(84%)	46(73%)	0,14
Проводили	35(20%)	18(16%)	17(27%)	

Частота билобарного поражения печени была больше при наличии осложнений в сравнении с их отсутствием и составила 40/63 (63%) и 43/110 (39%), $p=0,008$. Уровень РЭА был одинаков среди больных с или без осложнений – 8(3;51) нг/мл и 7(3;19) нг/мл, $p=0,8$, в равной мере, как и уровень СА-19.9 – 13(3;49) Ед/мл и 11(4;24) Ед/мл. Частота выполнения обширных резекций печени среди пациентов с осложнениями статистически значимо была выше в сравнении с таковой среди лиц без осложнений – 27/63 (43%) и 29/63 (26%) соответственно, $p=0,04$.

С целью определения факторов, влияющих на частоту осложнений проведена логистическая регрессия (Таблица 29). При однофакторном анализе, такие факторы, как пол (мужской, женский), глубина инвазии (Т1-2, Т3-4), поражение регионарных лимфоузлов первичной опухоли (N0, N+), уровень СА 19,9, вид резекции кишки (правой половины, левой половины, прямой кишки), проведение неоадьювантной химиотерапии, не оказывали влияние на частоту осложнений. Возраст влияет на частоту послеоперационных осложнений – ОШ 0,96 (0,93-0,99), $p=0,004$. Непрерывные данные возраста приведены к бинарным значениям с помощью ROC кривой (Рисунок 49). Граница возраста составила ≤ 61 год и более 61 года при чувствительности 78% и специфичности 50%. Вероятность осложнения в 3,6 (1,8-7,3) раза выше при возрасте ≤ 61 год в сравнении с пациентами в возрасте более 61 года, $p=0,00003$.

Таблица 29 – Факторы, ассоциированные с частотой осложнений

Фактор	Анализ			
	Однофакторный		Многофакторный	
	ОШ (95%ДИ)	p		
Возраст	0,96(0,93-0,99)	0,004		
Возраст (лет)				
≤61	3,6 (1,8-7,3)	0,0003	3,9 (1,4-11)	0,01
>61	1		1	
Пол				

Мужской Женский	1,7(0,9-3,1) 1	0,1		
Локализация опухоли Ободочная Прямая	1 2,0 (1,1-3,9)	0,04	1 4,6(1,6-13)	0,005
T 1-2 3-4	1 1,8(0,3-9)	0,5		
N 0 +	1 1,9(0,8-4,6)	0,14		
Размер наибольшего метастаза в печени (см) ≤2,1 >2,1	1 2,7 (1,4-5,2)	0,002	1 8,7 (2,9-26)	0,001
Число метастазов в печени Солитарный Единичные Множественные	1 2,4 (1,2-5,2) 3 (1,3-6,7)	0,02 0,01		
Число метастазов в печени Солитарный Единичные Множественные	1 2,6 (1,3-5,2)	0,005		
Поражение долей печени Правая Левая Билобарное	0,33 (0,13-0,81) 0,39 (0,19-0,82) 1	0,016 0,012		
Поражение долей печени Монолобарное Билобарное	1 2,7 (1,4-5,1)	0,002		
РЭА нг/мл	1,006(1,001-1,012)	0,017		
СА 19,9 Ед/мл	1,001(0,99- 1,003)	0,3		
Объём резекции печени Экономные резекции Обширные резекции	1 2,1 (1,1-4)	0,03		

Характер резекции кишки				
Резекция правой половины ободочной кишки	0,07(0,004-113)	0,8		
Резекция левой половины ободочной кишки	0,09(0,009-0,9)	0,1		
Резекция прямой кишки	1			
Хирургическая тактика				0,01
Симультанные операции	1		1	
Этапное хирургическое лечение	2,4 (1,2-4,9)	0,01	4,1(1,4-12)	
Кровопотеря (мл)	1,001(1,000 1,002)	0,01		
Pringle -маневр				
Нет	1			
Да	2,2(1,1-4,6)	0,04		
Продолжительность	1,02 (1,00-1,04)	0,02		
Неoadъювантная химиотерапия		0,09		
Не проводили	1			
Проводили	1,9 (0,9-4)			

Отмечено, что при локализации опухоли в прямой кишке шанс возникновения осложнений в 2,0 (1,1-3,9) раза выше по сравнению с локализацией опухоли в ободочной кишке, $p=0,04$. Непрерывные данные наибольшего размера метастаза приведены к бинарным значениям с помощью ROC кривой (Рисунок 50). Граница наибольшего размера метастаза составила $\leq 2,1$ см и $> 2,1$ см при чувствительности 68% и специфичности 57%. Шанс развития осложнения при размере метастаза более 2,1 см в 2,7 (1,4-5,2) раза выше в сравнении с размером метастаза $\leq 2,1$ см, $p=0,002$. Относительно солитарного метастаза шанс развития осложнения при единичных метастазах выше в 2,4 (1,2-5,2) раза, $p=0,02$, при множественных метастазах – в 3 (1,3-6,7) раза. С помощью ROC кривой количество метастазов приведены к бинарному значению (Рисунок 51). Граница составила один метастаз и более 1 метастаза, с чувствительностью 75% и специфичностью 48%, $p=0,005$.

При количестве метастазов печени более 1 шанс возникновения осложнений в 2,6 (1,3-5,2) раза выше. При поражении только правой или левой доли печени шанс развития осложнений ниже в сравнении с билобарным поражением, $p=0,016$ и $p=0,012$ соответственно. Учитывая одинаковые шансы развития осложнений при поражении правой и левой доли печени, данные градации объединены в монолобарное поражение. При билобарном поражении шанс развития осложнений в 2,7 (1,4-5,1) раза выше в сравнении с монолобарным поражением, ($p=0,002$). При выполнении обширной резекции печени шанс развития осложнений в 2,1 (1,1-4) раза выше в сравнении с выполнением экономной резекции печени, $p=0,03$. Этапное хирургическое лечение сопровождается большей вероятностью развития осложнений в сравнении с симультанными операциями – ОШ 2,4 (1,2-4,9), $p=0,01$. С увеличением кровопотери возрастает вероятность развития осложнений 1,001(1,000 1,002), $p=0,01$. В равной мере применение приёма Прингла связано с повышенным риском развития осложнений – ОШ 2,2(1,1-4,6), $p=0,04$, так же, как и увеличение его продолжительности – ОШ 1,02 (1,00-1,04), $p=0,02$. С помощью ROC-кривой определена граница времени пережатия гепатодуоденальной связки, которая составила 18 минут при чувствительности 49% и специфичности 72% (Рисунок 52).

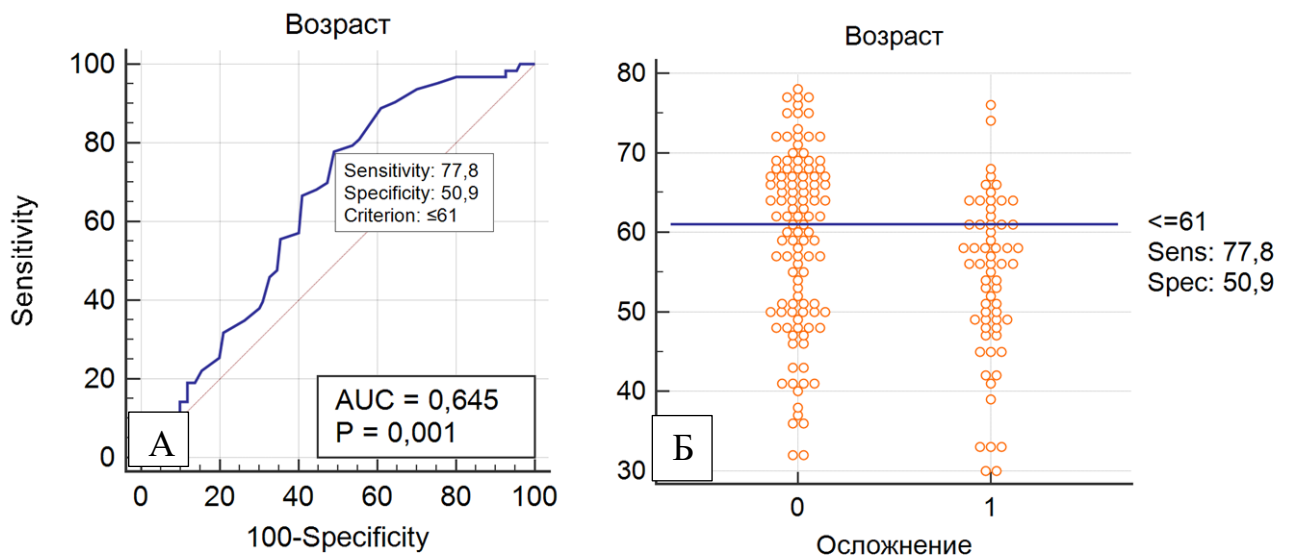


Рисунок 49 – А) ROC-кривая зависимости между возрастом и частотой осложнений. Б) Точечный график распределения возраста у больных без осложнений и с осложнениями

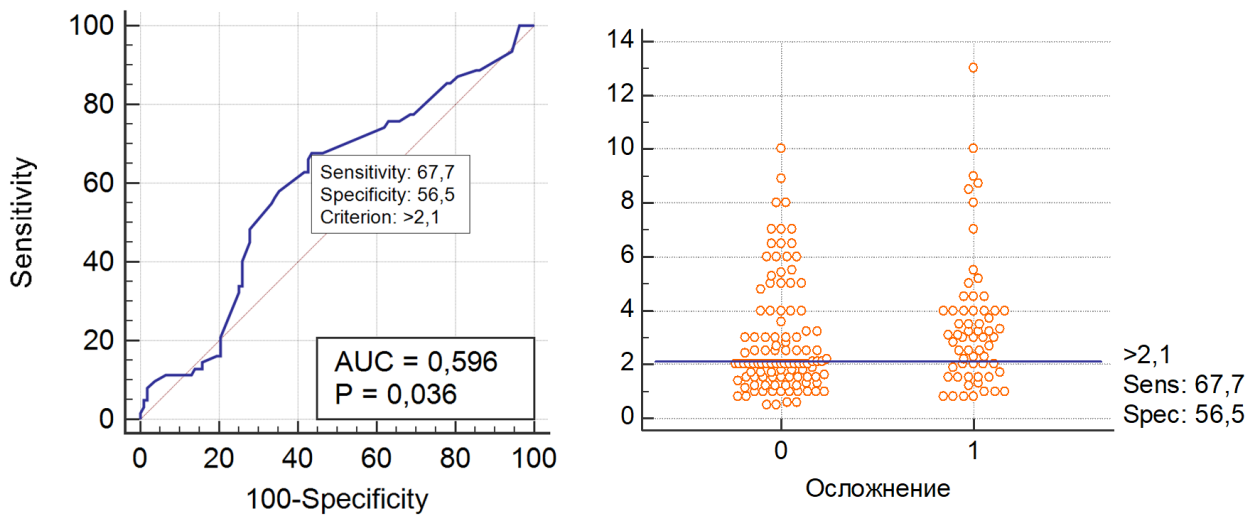


Рисунок 50 – А) ROC-кривая зависимости между размером наибольшего метастаза в печени и частотой осложнений. Б) Точечный график распределения размера наибольшего метастаза в печени у больных без и с осложнениями

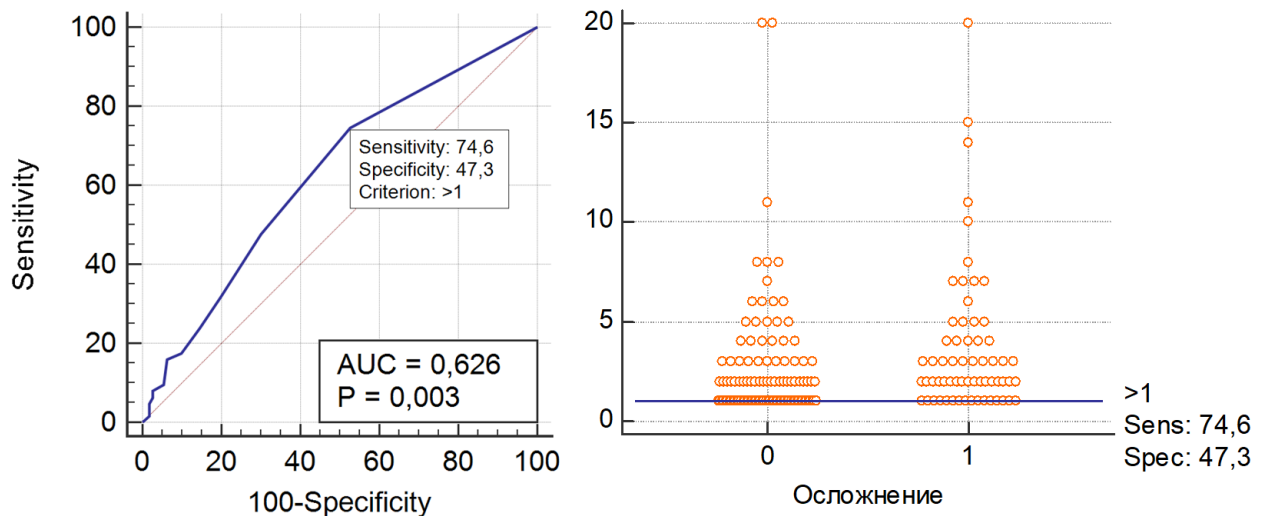


Рисунок 51 – А) ROC-кривая зависимости между количеством метастазов в печени и частотой осложнений. Б) Точечный график распределения количества метастазов в печени у больных без и с осложнениями

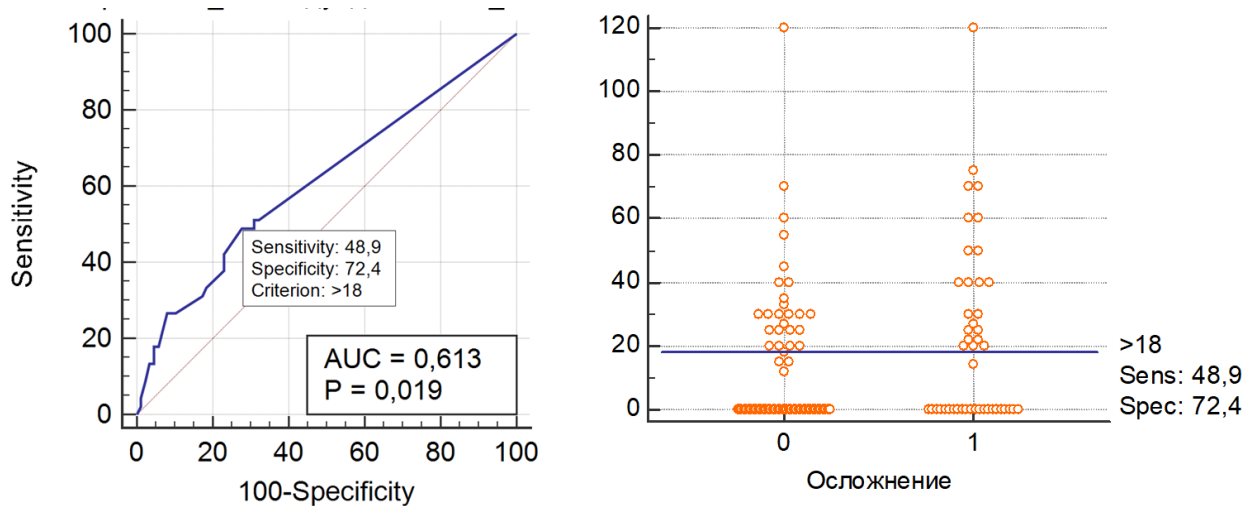


Рисунок 52 – А) ROC-кривая зависимости между длительностью манёвра Прингла и частотой осложнений. Б) Точечный график распределения продолжительности манёвра Прингла у больных без и с осложнениями

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 шансов развития осложнений. При возрасте ≤ 61 года в 3,9 (1,4-11) раза шанс развития осложнения выше в сравнении с возрастом более 61 года, $p=0,01$. При локализации опухоли в прямой кишке шанс развития осложнения в 4,6 (1,6-13) раза выше в сравнении с ее расположением в ободочной кишке. Размер метастаза более 2,1 см в 8,7 (2,9-26) раза увеличивает шанс развития осложнений по сравнению с размером $\leq 2,1$ см, $p=0,001$. Этапное хирургическое лечение увеличивает шанс частоты осложнений в 4,1 (1,4-12) раза по сравнению с симультанными операциями, $p=0,01$. Однако по отдельности данные факторы плохо предсказывают развитие осложнений, поскольку площадь под ROC-кривой не превышает 0,65 для каждого фактора. Для создания модели, предсказывающей вероятность развития осложнений, проведен пошаговый анализ включения всех факторов независимо от их статически значимого влияния на частоту осложнений при однофакторном и многофакторном анализе (Таблица 30).

Таблица 30 – Параметры, включенные в модель логистической регрессии

Модель	Код	Коэффициент	Стандартная ошибка	p
(Константа)		0,451	0,209	0,032
Возраст (лет)				
≤61	2	0,287	0,068	0,000
>61	1			
Размер наибольшего метастаза в печени (см)				
• ≤2,1	1	0,194	0,069	0,006
• >2,1	2			
Число метастазов в печени				
• 1	1	0,164	0,070	0,020
• >1	2			
Кровопотеря		0,000161	0,000	0,035
Локализация опухоли				
• Ободочная	2	-0,128	0,069	0,066
• Прямая	1			

Модель представлена уравнением $0,451+0,287*\text{возраст}+0,194*\text{размер наибольшего метастаза}+0,164*\text{число метастазов}+0,0000161*\text{кровопотеря} - 0,128*\text{локализация}$. Площадь под ROC-кривой для модели 0,84 (Рисунок 53). В уравнение вместо параметра подставляют код 1 или 2, для кровопотери подставляют её объем.

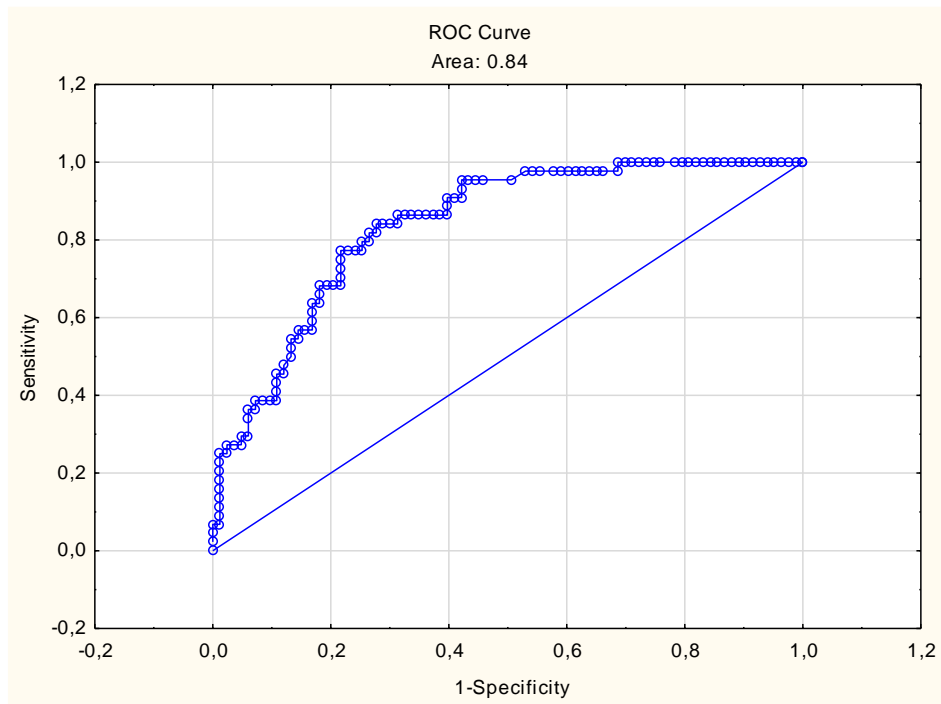


Рисунок 53 – ROC-кривая модели логистической регрессии, предсказывающей вероятность развития осложнений

Согласно представленной модели составлена шкала вероятности развития осложнений (Таблица 31).

Таблица 31 – Шкала вероятности осложнений

Значение	Вероятность
менее 1	нет
От 1 до 1,2	маловероятно
От 1,2 до 1,4	вероятно
Более 1,4	высокововероятно

С учетом полученной модели приводим, ретроспективную оценку клинического случая, демонстрирующего вероятность развития осложнений.

Больная С., 61 года, направлена в ГНЦК с диагнозом рак восходящей ободочной кишки с метастазами в печени. Проведено полное обследование. *Колоноскопия* выполнена до восходящей ободочной, где определяется протяженная циркулярная,

бугристая, легко кровоточивая опухоль (биопсия №2344 - аденокарцинома). В остальных отделах толстой кишки патологических изменений не выявлено.

МСКТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза: в легких очаговых образований не определяется. В паренхиме печени S4a, S5, S8 четыре метастаза от 10мм до 24мм в диаметре. В правой подвздошной области в проекции восходящей ободочной кишки – образование 44x37x52мм, инфильтрирующее окружающую клетчатку, деформирующее просвет кишки. Других патологических изменений в брюшной полости, забрюшинном пространстве и малом тазу не выявлено (Рисунок 54, 55, 56).

УЗИ органов брюшной полости: в правой доле печени в S5, S6, S8 3 метастаза 16, 20 и 24мм в диаметре. В левой доле печени S4a метастаз 12x11мм в диаметре. Других патологических изменений не выявлено.

ЭГДС: хронический гастрит, недостаточность кардии, эпителизированная эрозия желудка.

В анализах крови гемоглобин – 103 г/л, лейкоциты – $4.8 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты – $382 \cdot 10^9$ /л. РЭА – 2630 нг/мл; СА 19-9 – 26,7 Ед/мл.

Проведен консилиум в составе онколога, радиолога, химиотерапевта. Учитывая наличие рака восходящей кишки T4aNxM1, пациенту показано выполнение симультантного оперативного вмешательства в объеме – правосторонней гемиколэктомии и правосторонней гемигепатэктомии с резекцией 4a сегмента печени. Остающийся объем печени – 30%. В дальнейшем показано проведение химиотерапии в адьювантном режиме.

При интраоперационной ревизии органов брюшной полости 14.06.2014г в восходящей ободочной кишке пальпируется циркулярная опухоль около 4см в диаметре, в проекции опухоли в брыжейке ободочной кишки – увеличенные лимфатические узлы. В печени при пальпации определяются метастазы в 5 и в 6 сегментах. Метастазы в 8 и 4a сегментах, определяемые по данным МСКТ, не пальпируются. Других проявлений болезни не выявлено. Выполнено интраоперационное УЗИ печени: в правой доле печени определяется 3 метастаза от 2,5 до 4см в диаметре, а также метастаз 1,5см в диаметре в S4a. При

интраоперационном УЗИ других изменений в печени не выявлено. Сопоставление интраоперационной ревизии печени и данных МСКТ приведены на Рисунок 54, 55, 56.

Выполнена комбинированная правосторонняя гемиколэктомия, правосторонняя гемигепатэктомия, резекция 4 сегмента печени (Рисунок 57).

Объем кровопотери составил 400мл.

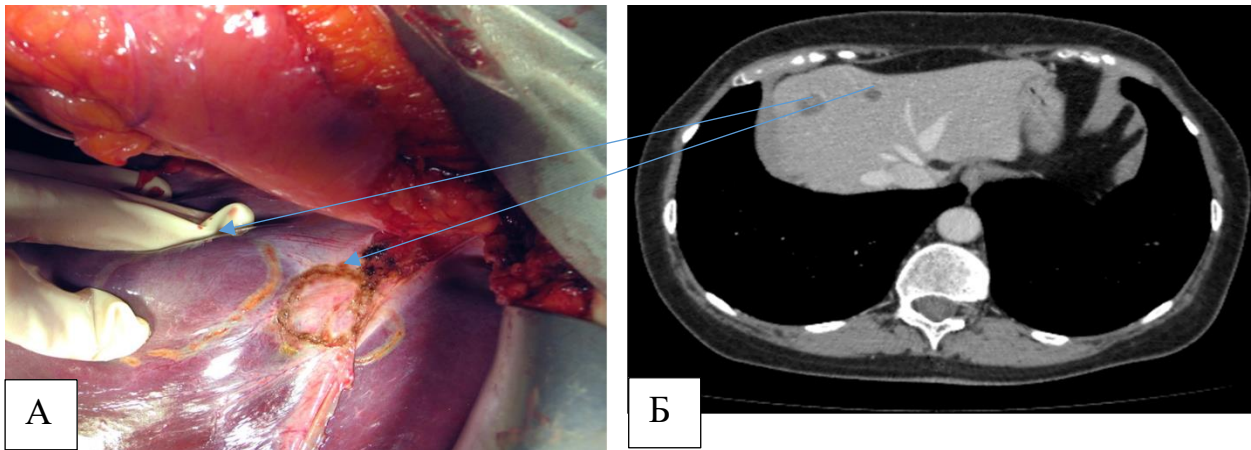


Рисунок 54 – Интраоперационная фотография (А). Пациентка С., 61 год, и/б №2730-13. Метастазы в S8, S4a печени. Интраоперационная ревизия и данные МСКТ (Б)

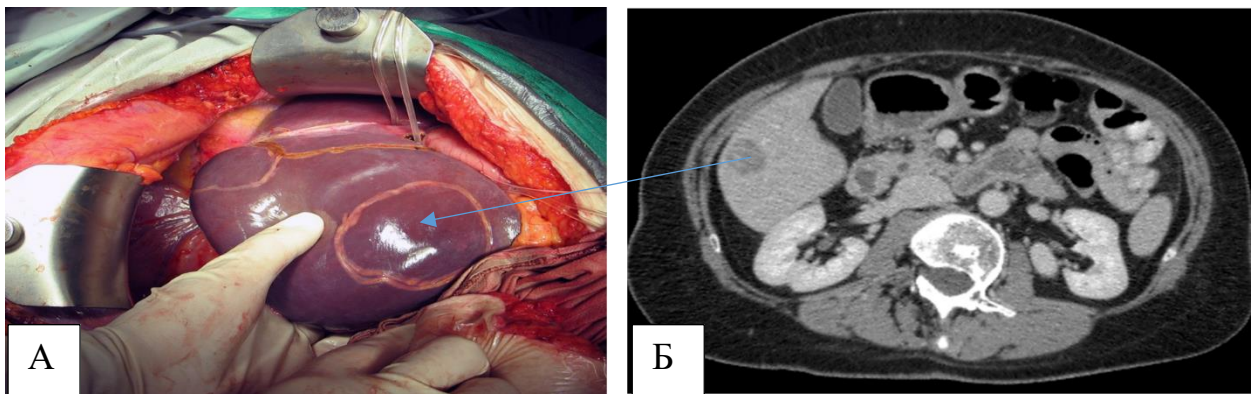


Рисунок 55 – Интраоперационная фотография (А). Пациентка С., 61 год, и/б №2730-13. Метастаз в S6 печени. Интраоперационная ревизия и данные МСКТ (Б)

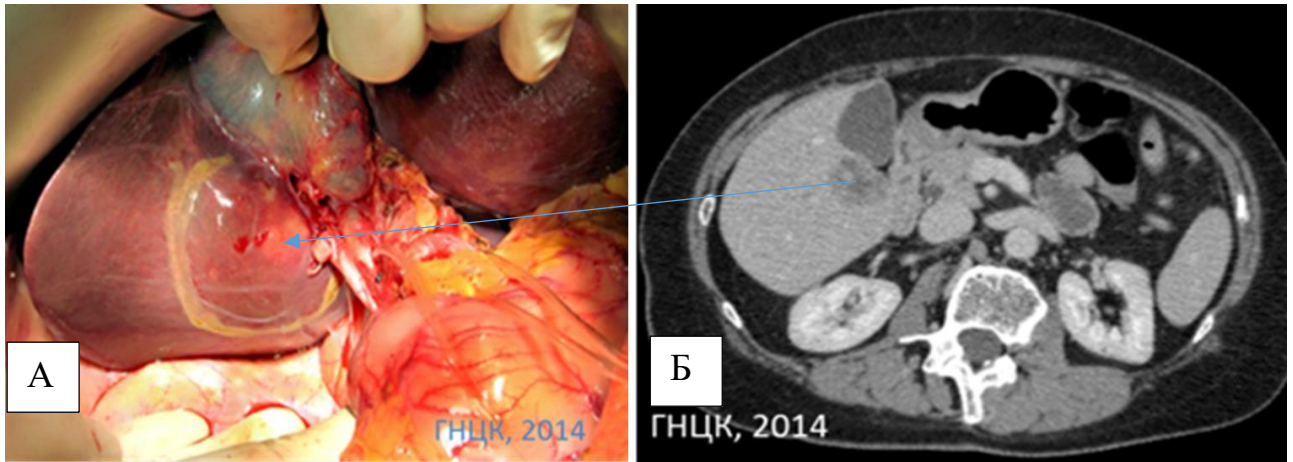


Рисунок 56 – Интраоперационная фотография (А). Пациентка С., 61 год, и/б №2730-13. Метастаз в S5 печени. Интраоперационная ревизия и данные МСКТ (Б)

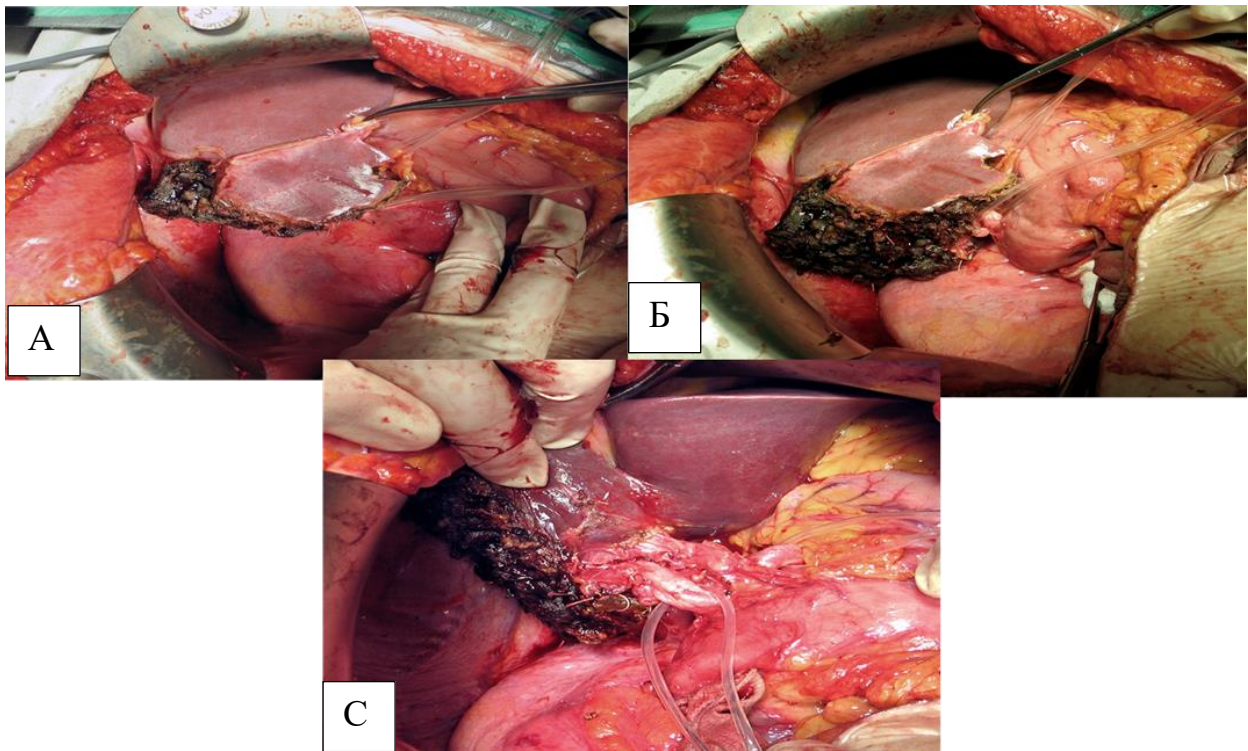


Рисунок 57 – Интраоперационная фотография. Пациентка С., 61 год, и/б №2730-13. Правосторонняя гемигепатэктомия с резекцией 4а сегмента печени, окончательный вид. Вид сверху, демонстрирующий остающуюся часть печени (А). Вид зоны резекции (Б). Представлены афферентные и эфферентные структуры, после лимфодиссекции (В)

Вероятность осложнений у больной, рассчитанная согласно модели:

$$0,451+0,287*2+0,194*2+0,164*2+0,0000161*400-0,128*2=1,49.$$

Таким образом, у больной согласно шкале, развитие осложнений высоковероятно.

В послеоперационном периоде у больной наблюдалась лимфоррея до 4 литров в сутки на протяжении 3 недель, образовалась билома в зоне резекции печени – выполнено пункционное дренирование, и правосторонний гидроторакс, потребовавший плевральной пункции.

Таким образом, предсказанная моделью вероятность развития осложнения подтвердилась на практике.

4.5 Непосредственные результаты обширных резекций печени

Проведен анализ непосредственных результатов среди больных, перенесших обширные резекции печени (Таблица 32). Летальности в группе симультанных операций не было, а в группе этапного хирургического лечения составила 1/28 (4%), $p=1,0$. В группе этапного хирургического лечения летальный исход зарегистрирован после выполнения правосторонней гемигепатэктомии с резекцией контрлатеральной доли печени по причине развития сепсиса и полиорганной недостаточности.

Частота осложнений была сопоставима в группе симультанных операций и этапного хирургического лечения и составила 13/28 (46%) и 14/28 (50%), $p=1,0$. Астенический синдром наблюдался по 1 случаю в каждой группе и статистически не различался, $p=1,0$. Лихорадка, как изолированное осложнение, наблюдалась у 3/28 (11%) больных в группе симультанных операций и у 2/28 (7%) больных в группе этапного хирургического лечения и статистически не различалась, $p=1,0$. Антибиотикоассоциированную диарею наблюдали у 4/28 (14%) больных в группе симультанных операций и у 1/28 (4%) больного в группе этапного хирургического лечения, $p=0,3$. Лимфоррея в группе симультанных операций была в 1/28 (4%) случае, а в группе этапного хирургического лечения – в 2/28 (7%) и статистически не различалась, $p=1,0$. Частота желчных свищей в группе симультанных операции составила 3/28 (11%) случая и 4/28 (14%) в группе этапного хирургического лечения, $p=1,0$. К данному осложнению относятся и биломы зоны резекции, поскольку после пункции они формируются в желчные свищи.

Таблица 32 – 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
Лимфорей	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

Билому наблюдали только в группе симультанных операций у 1/28 (4%) больного и статистически частота билом в зоне резекции не различалась между группами, $p=1,0$. Абсцессы зоны резекции наблюдали в группе симультанных операций в 2/28 (7%) случаях и не наблюдали данное осложнение в группе этапного

хирургического лечения – 0, $p=0,47$. В группе симультанных операций частота правостороннего гидроторокса составила 4/28 (14%) случая, а в группе этапного хирургического лечения – 1/28 (4%) случай и статистически не различалась, $p=0,4$. Во всех случаях жидкость из плевральной полости была стерильной, и ни в одном случае не найдено раковых клеток. Гематомы в области резекции печени наблюдали только в группе этапного хирургического лечения – в 2/28 (7%) случаях и статистически не различались, $p=0,5$. Печеночная недостаточность в группе симультанных операций возникла у 1/28 (4%) пациента и у 3/28 (11%) – в группе этапного хирургического лечения, $p=0,6$. Почечная недостаточность наблюдалась только в группе этапного хирургического лечения – 1/28 (4%), $p=1,0$. Частота развития сепсиса составила 1/28 (4%) в группе этапного хирургического лечения и не наблюдалась в группе симультанных операций, $p=1,0$. В группе этапного хирургического лечения после правосторонней гемигепатэктомии и резекции контрлатеральной доли печени в послеоперационном периоде развился сепсис с последующим присоединением полиорганной недостаточности и летальным исходом, описанным ранее. Несостоятельность анастомоза, не потребовавшая повторных вмешательств, наблюдалась только в группе симультанных операций (у 2 (7%) из 44 пациентов со сформированным межкишечным анастомозом). Атония мочевого пузыря отмечена только в группе симультанных операций у 2/28 (7%) больных, $p=0,5$. Эвентрация наблюдалась в одном случае в группе этапного хирургического лечения, $p=1,0$. Парастомальный абсцесс и тромбоз воротной вены сформировался только в группе симультанных операций по одному случаю и статистических различий в сравнении с группой этапного хирургического лечения не получено, $p=1,0$.

С целью определения факторов, влияющих на частоту осложнений проведена логистическая регрессия (Таблица 33). При однофакторном анализе, такие факторы как возраст, пол, глубина инвазии (Т1-2, Т3-4), поражение регионарных лимфоузлов (N0, N+), локализация опухоли в прямой или ободочной кишке, 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, вид резекции кишки (правой половины, левой половины, прямой кишки), тип операции (симультанные операции, этапное хирургическое лечение), кровопотеря, маневр Прингла, проведение неоадьювантной химиотерапии не оказывали влияние на частоту осложнений. Однако локализация опухоли в прямой кишке сопровождается вероятностью шансов развития осложнений в 3,1 (0,9-10) раза выше в сравнении с локализацией опухоли в ободочной кишке. Данные различия близки статистической разнице, соответствующей 5% и составили 7%.

Таким образом, при наличии однородных групп по объему резекции печени летальность, частота и структура осложнений является одинаковой при выполнении симультанных операций и этапного хирургического лечения.

Таблица 33 – 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	
Единичные	2,2 (0,5-9,7)	0,3
Множественные	1 (0,3-4,1)	0,9
Число метастазов в печени		
1	1	
>1	1,4 (0,4-5,1)	0,6
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 кишки		
Резекция правой половины	0,5 (0,01-20)	0,71
Резекция левой половины	0,2 (0,01-2,4)	0,2
Резекция прямой кишки	1	
Тип операции		
Симультанные операции	1	
Этапное хирургическое лечение	1,2 (0,4-3,2)	0,8
Кровопотеря (мл)	1,001(0,99 1,001)	0,4
Pringle –маневр		
Нет	1	
Да	1,1(0,3-3,6)	0,9
Продолжительность	1,01 (0,98-1,03)	0,4
Неoadьювантная химиотерапия		
Не проводили	1	0,5
Проводили	0,7 (0,2-2,1)	

4.6 Непосредственные результаты при операциях на прямой кишке у больных с синхронными метастазами в печени

В связи с тем, что частота послеоперационных осложнений выше при локализации опухоли в прямой кишке в сравнении с ободочной, проведено отдельное сравнение операций на прямой кишке в зависимости от этапности операций: одноэтапных или этапных. В анализ включено 107 больных раком прямой кишки с синхронными метастазами в печени, из которых у 77 выполнены симультанные операции, а у 30 – 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, $p=0,48$ (Таблица 34).

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%) случаев, $p=0,01$. Астенический синдром наблюдался только в группе симультанных операций в 1 случае и статистически не различался, $p=0,6$. Лихорадка, как изолированное осложнение, наблюдалась у 6/77 (8%) больных в группе симультанных операций и у 4/30 (7%) больных в группе этапного хирургического лечения, $p=0,6$. Антибиотикоассоциированную диарею наблюдали у 7/77 (9%) больных в группе симультанных операций и у 3/30 (10%) больных в группе этапного хирургического лечения, $p=0,8$. Лимфорею наблюдали только в группе этапного хирургического лечения у 2/30 (7%) больных, $p=0,13$. Частота желчных свищей в группе симультанных операций составила 2/77 (3%) случая и 3/30 (10%) – в группе этапного хирургического лечения, $p=0,23$.

Таблица 34 – Летальность, частота и структура осложнений у пациентов с локализацией опухоли в прямой кишке

Характер и тяжесть осложнений	Всего		
	Симультаные n=77	Этапные n=30	p
Летальность	1 (1%)	1(3%)	0,48
Частота осложнений	26(34%)	19(63%)	0,01
Астения	1 (1%)	-	0,6
Лихорадка	6(8%)	4(13%)	0,6
Антибиотикоассоциированная диарея	7(9%)	3(10%)	0,8
Лимфорей	0	2 (7%)	0,13
Желчный свищ	2(3%)	3(10%)	0,23
Тромбоз воротной вены	1(1%)	-	0,6
Печеночная недостаточность	2(3%)	2(7%)	0,7
Почечная недостаточность	1(1%)	1(3%)	0,48
Правосторонний гидроторакс	4(5%)	1(3%)	0,9
Абсцесс	5(7%)	3 (10%)	0,8
Парастомальный абсцесс	1(1%)	-	0,6
Гематома	-	2(7%)	0,13
Несостоятельность анастомоза	3(4%)	-	0,6
Атония мочевого пузыря	3(4%)	-	0,6
Эвентрация	-	1(3%)	0,6
Сепсис	-	1(3%)	0,6
Спаечная непроходимость	-	1(3%)	0,6

Абсцессы зоны резекции наблюдали в группе симультаных операций у 5/77 (7%) больных, а в группе этапного хирургического лечения – у 3/30 (10%) больных, $p=0,8$. В группе симультаных операций частота правостороннего гидроторакса составила 4/77 (7%) случая, а в группе этапного хирургического лечения – 1/30

(3%) случай и статистически не различалась, $p=0,9$. Гематомы в зоне операции наблюдали только у 2/30 (7%) пациентов группы этапного хирургического лечения, $p=0,13$. Печеночная недостаточность развивалась в группе симультанных операций у 2/77 (3%) больных и в группе этапного хирургического лечения – у 2/30 (7%) больных, $p=0,7$. Почечная недостаточность сопутствовала печеночной недостаточности и являлась печеночно-почечным синдромом. Данное осложнение наблюдали по одному случаю в каждой группе, и частота почечной недостаточности статистически не различалась, $p=0,48$. Частота развития сепсиса составила 1/30 (3%) случай в группе этапного хирургического лечения и не наблюдалась в группе симультанных операций, $p=0,6$. В группе этапного хирургического лечения после правосторонней гемигепатэктомии и резекции контрлатеральной доли печени в послеоперационном периоде развился сепсис с последующим присоединением полиорганной недостаточности и летальным исходом, описанным ранее. Несостоятельность анастомоза наблюдалась только в группе симультанных операций и составила 3/57 (5%) среди больных со сформированным межкишечным анастомозом и статистически не различалась с группой этапного хирургического лечения – 0/15, $p=0,6$. В приведенных случаях не потребовалось разобщение анастомоза. Атонию мочевого пузыря наблюдали только в группе симультанных операций у 3/77 (4%) больных, и статистических различий в частоте возникновения данного осложнения в сравнении с группой этапного хирургического лечения не получено, $p=0,6$. Эвентрация возникла в одном случае в группе этапного хирургического лечения, $p=0,6$. Парастомальный абсцесс и тромбоз воротной вены наблюдали только в группе симультанных операций по одному случаю и статистических различий в сравнении с группой этапного хирургического лечения не получено, $p=0,6$. Спаечная кишечная непроходимость наблюдалась только в группе этапного хирургического лечения в 1/30 (3%) случае, $p=0,6$.

Учитывая неравнозначность частоты осложнений при обширных и экономных резекциях печени, проведен анализ летальности, частоты и структуры осложнений в зависимости от объема вмешательства на печени.

4.7 Непосредственные результаты оперативного лечения рака прямой кишки с синхронными метастазами в печени на фоне обширных её резекций

При раке прямой кишки с синхронными метастазами в печени симультанные операции с обширными резекциями печени выполнены у 22 больных, а этапное хирургическое лечение у – 17 больных (Таблица 35). Летальный исход наблюдался только в группе этапного хирургического лечения в 1/17(6%) случае, $p=0,9$.

Частота осложнений статистически не различалась между группами и составила в группе симультанных операций 11/22 (50%), а в группе этапного хирургического лечения 11/17 (64%), $p=0,55$. Астенический синдром наблюдался только в группе симультанных операций в 1 случае, $p=0,9$. Лихорадка, как изолированное осложнение, наблюдалась у 3/22 (14%) больных в группе симультанных операций и у 2/17 (12%) больных в группе этапного хирургического лечения и статистически не различалась, $p=0,8$. Антибиотикоассоциированная диарея наблюдалась только в 4/22 (17%) случаях в группе симультанных вмешательств и ни у одного больного в группе этапного хирургического лечения, $p=0,2$, а лимфорея – только у 2/17(12%) пациентов в группе этапного хирургического лечения, $p=0,4$. Частота желчных свищей в группе симультанных операций отмечена в 2/22 (9%) случаях и в 3/17 (18%) случаях в группе этапного хирургического лечения, $p=0,8$. Абсцессы зоны резекции наблюдали только в группе симультанных операций в 2/22 (9%) случаях и ни в одном случае в группе этапного хирургического лечения, $p=0,6$. Частота правостороннего гидроторакса в группе симультанного и этапного хирургического лечения составила 3/22 (14%) и 1/17 (6%), $p=0,8$. Гематомы в зоне резекции печени наблюдали у 2/17 (12%) больных в группе этапного хирургического лечения, $p=0,3$. Печеночная недостаточность наблюдалась в группе симультанных операций у 1/22 (5%) больного и в группе этапного хирургического лечения у 2/17 (12%) больных, $p=0,9$. Почечная недостаточность возникла у 1/17 (6%) больных в группе этапного

хирургического лечения, $p=0,9$. Частота развития сепсиса составила 1/17 (6%) в группе этапного хирургического лечения и не наблюдалась в группе симультанных операций, $p=0,9$. В группе этапного хирургического лечения после правосторонней гемигепатэктомии и резекции контрлатеральной доли печени в послеоперационном периоде развился сепсис с последующим присоединением полиорганной недостаточности и летальным исходом, описанным ранее. Несостоятельность анастомоза наблюдалась только в группе симультанных операций и составила 2/22 (9%) случая среди больных со сформированным межкишечным анастомозом, $p=0,6$. Атонию мочевого пузыря наблюдали только в группе симультанных операций у 2/22 (9%) больных, $p=0,6$. Эвентрация наблюдалась в одном случае в группе этапного хирургического лечения, $p=0,9$. Парастомальный абсцесс и тромбоз воротной вены наблюдали только в группе симультанных операций по одному случаю, без статистических различий в сравнении с группой этапного хирургического лечения, $p=0,9$.

Таким образом, оперативное лечение по поводу рака прямой кишки с синхронным массивным метастатическим поражением печени, требующим обширной её резекции, сопровождается сопоставимой летальностью, частотой и структурой осложнений при выполнении как симультанных, так и этапных оперативных вмешательств.

Таблица 35 – 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

Лимфорей	-	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

4.8 Непосредственные результаты резекции прямой кишки с экономными резекциями печени у больных с синхронными метастазами рака прямой кишки в печени

При раке прямой кишки с синхронными метастазами в печени симультанные операции на прямой кишке с экономными резекциями печени выполнены у 55 больных, а этапное хирургическое лечение у 13 больных (Таблица 36). Летальный исход наблюдался только в группе симультанных операций в 1/55(2%) случае и частота летальности, таким образом, статистически не различалась между группами, $p=0,4$.

Частота осложнений статистически значимо была больше в группе этапного хирургического лечения по сравнению с симультанными операциями и составила 8/13 (62%) случаев и 15/55 (27%) случаев соответственно, $p=0,04$. Несмотря на то, что в обеих группах выполняли экономные резекции печени, частота осложнений оказалась выше в группе этапного хирургического лечения, что может быть обусловлено тем, что число метастазов в группе этапного хирургического лечения было больше и, соответственно, число атипичных резекций печени в данной группе было больше. Астенический синдром не наблюдался ни в одной группе. Лихорадка, как изолированное осложнение, наблюдалась у 3/55 (6%) больных в группе симультанных операций и у 2/13 (15%) больных в группе этапного хирургического лечения, $p=0,5$. Антибиотикоассоциированную диарею наблюдали у 3/55 (6%) больных в группе симультанных операций и у 3/13 (23%) больных в группе этапного хирургического лечения, $p=0,14$. Лимфорею не наблюдали ни у одного больного при выполнении экономной резекции печени. Данное осложнение встречается при выполнении обширных резекций печени и обусловлено скелетизацией гепатодуоденальной связки и портальной гипертензией при обширной резекции печени. Желчных свищей не было ни в одной группе, что, по-видимому, обусловлено поверхностным расположением очагов в печени и, как

следствие, не происходило повреждение крупных субсегментарных протоков. Абсцессы в зоне резекции печени наблюдали в 3/55 (6%) случаях в группе симультанных операций и в 3/13 (23%) – в группе этапного хирургического лечения, $p=0,14$. Правосторонний гидроторакс развился в лишь у 1/55 (2%) больного группы симультанного хирургического лечения, $p=0,4$. Печеночно-почечная недостаточность наблюдалась в одном случае в группе симультанных операций, обусловленная перевязкой правой и средней печеночных вен с развитием ДВС-синдрома с последующим летальным исходом на 9-е сутки. Несостоятельность анастомоза наблюдалась только в группе симультанных операций у 1/55 (2%) больного среди больных со сформированным межкишечным анастомозом и статистически не различалась с группой этапного хирургического лечения – 0/13, $p=0,4$. Атония мочевого пузыря развивалась только в группе симультанных операций у 1/55 (2%) больного, $p=0,4$. Спаечная непроходимость развилась у 1/13(8%) больного в группе этапного хирургического лечения, $p=0,4$

Таким образом, летальность, частота и структура осложнений сопоставима при выполнении резекции прямой кишки с экономной резекцией как одномоментно, так и поэтапно. Ведущим осложнением при экономной резекции печени является абсцесс в зоне резекции.

Таблица 36 – 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
Лимфорей	-	-	-

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

С целью определения факторов, влияющих на частоту осложнений при раке прямой кишки с синхронными метастазами в печени, проведена логистическая регрессия (Таблица 37). При однофакторном анализе, такие факторы, как глубина инвазии (Т1-2, Т3-4), поражение регионарных лимфоузлов опухоли прямой кишки (N0, N+), размер наибольшего метастаза в печени (< 5 см, ≥ 5 см), уровень РЭА и СА - 19,9, не оказывали влияние на частоту осложнений. Возраст оказал значимое влияние на частоту послеоперационных осложнений – ОШ 0,96 (0,93-1,0), $p=0,05$. Ранее непрерывные данные возраста приведены к бинарным значениям с помощью ROC кривой (Рисунок 10). Граница возраста составила 61 год (≤ 61 год и более 61 года). Вероятность осложнений в 3,1 (1,3-7,7) раза выше при возрасте ≤ 61 год в сравнении с пациентами в возрасте более 61 года, $p=0,01$. При раке прямой кишки с синхронными метастазами в печени женский пол связан с вероятностью осложнения в 2,6 (1,2-5,8) раза выше относительно мужского пола, $p=0,02$. Непрерывные данные наибольшего размера метастаза приведены к бинарным значениям с помощью ROC-кривой (Рисунок 50). Граница наибольшего размера метастаза составила 2,1 см ($\leq 2,1$ см и $> 2,1$ см). Вероятность развития осложнения при размере метастаза более 2,1 см в 2,6 (1,2-5,8) раза выше в сравнении с размером метастаза $\leq 2,1$ см, $p=0,02$. Относительно множественных метастазов вероятность развития осложнения при единичных метастазах не увеличивается – ОШ 1,2 (0,45-3,3), $p=0,17$. При солитарных метастазах вероятность осложнения снижена

относительно множественных метастазов на 54% ОШ 0,46 (0,2-1,2), $p=0,04$. С помощью ROC-кривой количество метастазов приведены к бинарному значению (Рисунок 51). Граница составила один метастаз и более 1 метастаза. При количестве метастазов печени более 1 вероятность получить осложнение в 2,3 (1,1-5,4) раза выше. Относительно левой доли печени поражение правой доли печени не увеличивает шанс развития осложнения. При билобарном поражении вероятность развития осложнения увеличивается в 3,1 (1,1-9,2) раза по сравнению с локализацией метастазов в левой доле печени, $p=0,02$. Учитывая одинаковые шансы развития осложнения при поражении правой и левой доли печени, данные градации объединены в монолобарное поражение. При билобарном поражении вероятность развития осложнений в 2,5 (1,2-5,6) раза выше в сравнении с монолобарным поражением, $p=0,02$. При выполнении обширной резекции печени шанс развития осложнения в 2,5 (1,1-5,6) раза выше в сравнении с выполнением экономной резекции печени, $p=0,03$. Этапное хирургическое лечение сопровождается большей вероятностью послеоперационных осложнений в сравнении с симультанными операциями – ОШ 3,3 (1,4-8), $p=0,007$. С увеличением кровопотери увеличивается вероятность развития осложнений – ОШ 1,001(1,000 1,002), $p=0,007$. Факт применения приёма Прингла не связан с развитием осложнений – ОШ 2,3 (0,9-5,8), $p=0,08$. Однако с увеличением продолжительности приёма Прингла увеличивается вероятность развития осложнений – ОШ 1,02 (1,00-1,04), $p=0,053$. Проведение неоадьювантной химиотерапии связано с увеличением вероятности развития послеоперационных осложнений в 3,3 (1,3-8,7) раза в сравнении с отсутствием неоадьювантной химиотерапии.

При многофакторном анализе возраст ≤ 61 года, женский пол, размер наибольшего метастаза в печени $\geq 2,1$ см, кровопотеря являются независимыми прогностическими факторами, связанными с увеличением вероятности послеоперационных осложнений. При возрасте ≤ 61 года вероятность развития осложнений выше в 5 (1,5-17) раз в сравнении с возрастом более 61 года, $p=0,009$. Женский пол увеличивает вероятность развития послеоперационных 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, $p=0,002$. С увеличением кровопотери увеличивается вероятность развития осложнений – ОШ 1,001(1,000001-1,003), $p=0,04$.

Таблица 37 – Факторы, ассоциированные с повышенной частотой послеоперационных осложнений при раке прямой кишки с синхронными метастазами в печени

Фактор	Анализ			
	Однофакторный		Многофакторный	
	ОШ (95%ДИ)	p	ОШ (95%ДИ)	p
Возраст	0,96(0,93-1,0)	0,05		
Возраст (лет)				
≤61	3,1(1,3-7,7)	0,01	5 (1,5-17)	0,009
>61	1		1	
Пол				
Мужской	1	0,02	1	0,01
Женский	2,6(1,2-5,8)		4,5(1,3-15)	
T				
1-2	1	0,45		
3-4	1,9(0,35-10)			
N				
0	1	0,08		
+	2,6(0,8-7,3)			
Размер наибольшего метастаза в печени (см)				
<5	1	0,48		
≥5	1,5 (0,48-4,76)			
Размер наибольшего метастаза в печени (см)				
≤2,1	1	0,02	6,3 (1,9-20)	0,002
>2,1	2,6 (1,2-5,8)			
Число метастазов в печени				
Солитарный	0,46(0,2-1,2)	0,04		
Единичные	1,2 (0,45-3,3)	0,17		
Множественные	1			
Число метастазов в печени				

1 >1	1 2,3(1,1-5,4)	0,04		
Поражение долей печени Правая Левая Билобарное	1,4 (0,4-4,6) 1 3,1 (1,1-9,2)	0,6 0,02		
Поражение долей печени Монолобарное Билобарное	1 2,5 (1,2-5,6)	0,02		
РЭА	1,006(0,99-1,01)	0,08		
СА 19,9	1,004(0,99- 1,01)	0,15		
Резекции печени Экономные резекции Обширные резекции	1 2,5 (1,1-5,6)	0,03		
Этапность операции Симультанные операции Этапное хирургическое лечение	1 3,3 (1,4-8)	0,007		
Кровопотеря (мл)	1,002(1,0004-1,003)	0,007	1,001(1,0000- 1,003)	0,04
Pringle –приём Нет Да Продолжительность	1 2,3(0,9-5,8) 1,02 (0,99-1,04)	0,08 0,053		
Неoadьювантная химиотерапия Не проводили Проводили	1 3,3(1,3-8,7)	0,01		

4.9 Послеоперационный койко-день

Косвенным признаком длительности восстановления больного после операции является послеоперационный койко-день. Сравнение группы симультанных операций проводили только со вторым этапом хирургического лечения – резекцией печени. Это обусловлено тем, что сложение 2-х послеоперационных койко-дней от первого и второго этапов хирургического лечения заведомо больше. В нашем случае необходимо продемонстрировать, насколько послеоперационный койко-день при симультанной операции увеличивается или не увеличивается относительно такового после резекции печени при этапном хирургическом лечении. Иными словами, при сопоставимых объемах резекции печени, влияет ли резекция толстой кишки на увеличение послеоперационного койко-дня?

Проведен анализ койко-дня в зависимости от объема резекции печени, осложненности течения послеоперационного периода (Таблица 38). Общий койко-день в группе симультанных операций составил 14 (12;21) дней и был полностью сопоставим с группой этапного хирургического лечения – 14,5 (12;21), $p=0,7$.

Таблица 38 – Послеоперационный койко-день

Послеоперационный койко-день			
Медиана (квартили)			
	Симультанные n=129	Этапные* n=44	p
Общий	14 (12;21)	14,5 (12;21)	0,7
Экономные резекции	14(11;21)	13(10;18)	0,4
Обширные резекции	19(15;28)	19(14;21)	0,4
Осложненное течение	21(15;33)	19(14;27)	0,4
Неосложненное течение	13(12;16)	12(10;14)	0,2

Экономные резекции			
Осложненное течение	21 (15;29)	15(12;21)	0,13
Неосложненное течение	13 (11;15)	10 (8;13)	0,054
Обширные резекции			
Осложненное течение	27 (19;35)	20 (19;33)	0,3
Неосложненное течение	17 (14;22)	13(11;14)	0,02

* - второй этап хирургического лечения – резекции печени.

При экономных резекциях печени послеоперационный койко-день был сопоставим между группами: в группе симультанных операций – 14(11;21) дней, а в группе этапного хирургического лечения – 13(10;18) дней, $p=0,4$. Выполнение обширных резекций печени в обеих группах увеличивает послеоперационный койко-день, который в группе симультанных операций составил 19(15;28) дней и был полностью сопоставим с группой этапного хирургического лечения –19(14;21) дней, $p=0,4$.

Другим вопросом послеоперационного периода является насколько увеличивается послеоперационный койко-день при возникновении осложнений. При неосложненном течении послеоперационный койко-день в группе симультанных операций составил 13 (12:16) дней и был полностью сопоставим с группой этапного хирургического лечения – 12 (10:14) дней, $p=0,4$. Развитие послеоперационных осложнений существенно увеличивает послеоперационный койко-день: в группе симультанных операций – 21 (15;33) день, а в группе этапного хирургического лечения – 19 (14;27), однако длительность послеоперационного периода в группе симультанных операций в сравнении с группой этапного хирургического лечения, несмотря на наличие осложнений, статически не различается, $p=0,4$.

Проведен анализ влияния осложнений при выполнении экономной или обширной резекции печени на послеоперационный койко-день. В группе симультанных операций с экономной резекцией печени с неосложненным послеоперационным течением койко-день составил 13 (11;15) дней и был больше в сравнении с таковым показателем в группе экономной резекцией печени при этапном хирургическом лечении – 10 (8;13) дней, $p=0,054$. При осложненном

течении в группе симультанных операций с экономной резекцией печени послеоперационный койко-день существенно увеличивался и составил 21 (15;29) день. По сравнению со вторым этапом группы этапного хирургического лечения койко-день был больше, но статистической разницы не получено, $p=0,13$.

При выполнении обширных резекций печени с неосложненным течением послеоперационный койко-день в группе симультанных операций составил 17 (14;22) дней и статистически значимо был больше в сравнении с продолжительностью послеоперационного периода в стационаре в группе обширных резекций в группе этапного хирургического лечения – 13 (11;14) дней, $p=0,02$. В целом, продолжительность койко-дня в группе этапного хирургического лечения при выполнении обширных резекций печени незначимо отличалась от таковой после экономных резекций печени в этой группе, $p=0,2$. В группе симультанных операций с неосложненным течением койко-день при обширных резекциях печени статистически значимо превосходил койко-день после экономной резекции, $p=0,004$. В группе симультанных операций с обширными резекциями печени и осложненным течением койко-день составил 27 (19;35), что статистически не различалось от этого показателя в группе этапного хирургического лечения – 20 (19;33) дней, $p=0,3$. Число койко-дней у пациентов с осложненным течением в группе симультанных операций как при выполнении экономных, так и при выполнении обширных резекций печени было сопоставимо, $p=0,3$. В группе этапного хирургического лечения при осложненном течении выполнение обширной резекции печени не увеличивает статистически значимо послеоперационный койко-день в сравнении с экономной резекцией, $p=0,15$. Таким образом, при неосложненном течении объем резекции печени определяет длительность послеоперационного койко-дня в группе симультанных операций, а при наличии осложнений объем резекции не влияет на длительность послеоперационного периода и определяется сроками купирования осложнений как в группе симультанных операций, так и в группе этапного хирургического лечения.

Резюме

У 173 больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печени выполнены 129 симультанных операций и 44 этапных хирургических вмешательств. Представлен весь спектр резекций ободочной/прямой кишки и по частоте их выполнения группы сопоставимы, за исключением операции Гартмана, которую чаще выполняли в группе этапного хирургического лечения. Другой особенностью является то, что в группе симультанных операций статистически значимо чаще формировали межкишечный анастомоз в сравнении с этапным хирургическим лечением. Оценена взаимосвязь распространенности опухоли толстой кишки и частоты формирования анастомоза, и было выявлено, что она статистически не различается между группами сравнения, ни по глубине инвазии, ни по числу пораженных лимфоузлов. Однако было определено, что с увеличением числа метастазов в печени снижается вероятность формирования анастомоза и таким образом, ожидание быстрого прогрессирования опухолевого процесса у больного, скорее всего, приводило к отказу от формирования анастомоза.

При выполнении симультанных операций и этапного хирургического лечения представлен весь спектр операций на печени. Однако в группе симультанных операций статистически значимо чаще выполняли экономные резекции печени. С целью ликвидации смещения, обусловленного большей частотой экономных операций, все операции разделены на экономные и обширные резекции печени, и в дальнейшем анализ проводили с учетом данного деления. Также стоит отметить, что при выполнении симультанных операций нет больных, перенесших центральную резекцию печени.

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. В структуре обширных операций там, где возможно было проведено сравнение объема кровопотери, и статистических различий не получено. Частота и длительность применения приёма Прингла с целью профилактики больших объемов кровопотери статистически не

различалась между группами. Данные различия отсутствовали как при экономных резекциях печени, так и при обширных резекциях печени. Эффективность данного маневра сложно продемонстрировать по причине его использования в процессе или при угрозе массивного кровотечения. Если его не использовать, то это существенно увеличивает риск геморрагического шока и летального исхода. При анализе влияния кровопотери на частоту R1 резекции печени и частоту осложнений выявлено, что объем кровопотери связан только с частотой осложнений с установленной границей 250мл. 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.

Летальность в группе симультанных операций составила 1/129 (1%) случай и была сопоставима с группой этапного хирургического лечения – 1/44 (2%), $p=0,98$. 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%) случая и статистически значимо была больше в сравнении с группой симультанных операций, $p=0,02$. Однако 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.

При однофактном анализе, такие факторы как пол (мужской, женский), глубина инвазии (Т1-2, Т3-4), поражение регионарных лимфоузлов при опухолях прямой/ободочной кишки (N0, N+), уровень СА 19,9, объем резекции кишки (правой половины, левой половины, прямой кишки), проведение неоадьювантной химиотерапии не оказывали влияние на частоту осложнений.

Факторы, увеличивающие шанс 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 шансов развития осложнения. При возрасте ≤ 61 года в 3,9 (1,4-11) раза вероятность развития послеоперационных осложнений выше в сравнении с возрастом более 61 года, $p=0,01$. При локализации опухоли в прямой кишке вероятность развития осложнения в 4,6 (1,6-13) раза выше по сравнению с её расположением в ободочной кишке. Размер метастаза более 2,1см 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, $p=0,01$.

Для предсказания вероятности осложнения создана модель, представленная уравнением $0,451+0,287*\text{возраст}+0,194*\text{размер наибольшего метастаза}+0,164*\text{число метастазов}+0,0000161*\text{кровопотеря}-0,128*\text{локализация}$. Площадь под ROC кривой для модели 0,84.

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 операций не было, а в группе этапного хирургического лечения она составила 1/28 (4%) случаев, $p=1,0$. Частота осложнений была сопоставима в группе симультанных операций и этапного хирургического лечения и составила 13/28 (46%) случаев и 14/28 (50%), $p=1,0$. В структуре осложнений статистической разницы в частоте отдельных осложнений не получено, в том числе и для ведущих осложнений: печеночной недостаточности, абсцессов зоны резекции, желчных свищей и несостоятельности анастомоза. 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.

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%) случаев, а группе этапного хирургического лечения – 1/30 (3%) и статистически не различалась, $p=0,48$. Частота осложнений была статистически значимо больше 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. 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.

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 в 5 (1,5-17) раз вероятность развития осложнения 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 осложнения 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), $p=0,7$. При сопоставимых объемах операции на печени в группах сравнения резекция толстой кишки в группе симультанных операций не увеличивает послеоперационный койко-день.

Таким образом, рассматривая однородные группы по локализации опухоли в прямой или ободочной кишке и при выполнении экономной и обширной резекций печени статистической разницы в летальности, частоте и структуре осложнений при выполнении симультанной операции или этапного хирургического лечения не получено. Построение математической модели позволяет прогнозировать вероятность осложнений у больных и применительно к практике учитывать данную вероятность при выборе типа лечения.

ГЛАВА 5 ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ НЕРАДИКАЛЬНЫЙ ХАРАКТЕР РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ

Проведен анализ факторов распространенности метастазов в печени и объема операции среди всех пациентов, увеличивающих частоту R1 резекции печени. Частота R1 резекции в группе симультанных операций составила 17/129 (13%) случаев, а в группе этапного хирургического лечения – 8/44 (18%) и статистически не различалась, $p=0,6$ (Таблица 39). Проведен анализ клинико-морфологических характеристик больных с R0 и R1 резекцией печени (Таблица 40). R0 резекция печени выполнена в 148/173 (86%) случаях, а R1 резекция печени – в 25/173 (14%) случаях.

Таблица 39 – Частота R1 резекции печени

	Симультанные	Этапные	P
R0	112 (87%)	36(82%)	0,6
R1	17(13%)	8 (18%)	

По полу и возрасту данные группы сопоставимы и статистически не различались. Рассматривая как один из возможных факторов нерадикальности операции размер метастаза в печени, можно предположить, что чем больше размер метастаза в печени, тем больше вероятность выполнить R1 резекцию. Однако, при сравнении медиана размера наибольшего метастаза в печени при R0 резекции составила 2,4 (1,5;4) см, а при R1 резекции – 2,3 (1,5;4) см и статистически не различалась между группами, $p=0,9$. Граница размера наибольшего метастаза $\leq 2,1$ см и $> 2,1$ см не влияла на частоту выполнения R0 и R1 резекции печени, $p=0,9$. Различия в частоте R0 и R1 – операций в зависимости от размеров метастазов ($<$

5см и ≥ 5 см) статистически недостоверны. Правомочно предположить, что с увеличением числа метастазов увеличивается вероятность R1 резекции печени. Медиана числа метастазов в печени при R0 резекции составила 2(1;3) (1-20) и при R1 резекции – 2(1;4) (1-20) и статистически не различалась между группами, $p=0,9$. Деление на солитарный, единичные и множественные метастазы продемонстрировало равную частоту R0 и R1 резекции печени, $p=0,3$. Из-за необходимости оставления минимального объема печени при её билобарном поражении, вероятность R1-резекции возрастает. В представленном сравнении частота R0 и R1 резекции при поражении правой и левой долей печени и билобарном поражении статистически не различалась, $p=0,4$. Основной проблемой атипичных резекций печени является отступ от метастаза в глубину паренхимы печени, а при выполнении обширных резекций печени (гемигепатэктомии или расширенной гемигепатэктомии) отступ латерально от метастаза. Сочетание обширной резекции печени и экономной приводит соответственно к двум вышеописанным проблемам отступа одновременно. При этом частота R0 и R1 операции при выполнении обширной и экономной резекции печени одинакова, $p=0,9$. Косвенным признаком травматичности вмешательства является применение маневра Прингла и данный фактор связан с увеличением частоты осложнений. Однако применение приёма Прингла не оказывает влияния на частоту выполнения R1 резекции печени, $p=0,9$. Считается, что проведение неoadьювантной химиотерапии приводит к уменьшению размера метастазов и соответственно увеличивает частоту R0 резекции печени. В данном исследовании проведение неoadьювантной химиотерапии не привело к увеличению частоты R0 резекции печени, $p=0,8$.

Таблица 40 – Частота R1 резекции печени в зависимости от клинико-морфологических характеристик больных с синхронными метастазами в печени

Показатели	Всего n=173	Радикальность операции		p
		R0 n=148	R1 n=25	
Возраст Медиана (Квартили) (min-max)	58 (50;66) (30-78)	59 (50;66) (30;78)	58 (45;64) (32;76)	0,5
Пол				
Мужской	91 (53%)	77 (52%)	14 (56%)	0,9
Женский	82 (47%)	71 (48%)	11 (44%)	
Размер наибольшего метастаза в печени (см)	2,4(1,5;4) (0,5-13)	2,4 (1,5;4) (0,5-13)	2,3 (1,5;4) (1-8)	0,9
< 5	142 (82%)	122 (82%)	20 (80%)	0,9
≥ 5	31 (18%)	26 (18%)	5 (20%)	
Размер наибольшего метастаза в печени (см)				
≤ 2,1	81 (47%)	70 (47%)	11 (50%)	0,9
>2,1	89 (53%)	78 (53%)	11 (50%)	
Число метастазов в печени	2(1;3) (1-20)	2(1;3) (1-20)	2(1;4) (1-20)	0,9
Солитарный	68 (39%)	57 (39%)	11 (44%)	0,3
Единичные	63 (36%)	57 (39%)	6 (24%)	
Множественные	42 (24%)	34 (22%)	8 (32%)	
Поражение долей печени				
Правая	56 (32%)	30 (20%)	4 (16%)	0,4
Левая	34 (20%)	45 (30%)	11 (44%)	
Билобарное	83 (48%)	73 (50%)	10 (40%)	
Резекции печени				
Экономные	117 (68%)	100 (68%)	17 (68%)	0,9
Обширные	56 (32%)	48 (32%)	8 (32%)	
Пережатие связки				
Частота	51 (29%)	43 (29%)	8 (32%)	0,9

Продолжительность (мин)	30 (22;45)	30 (25;50)	24 (20;34)	0,2
Неoadьювантная химиотерапия				
Не проводили	138 (80%)	118 (80%)	20 (80%)	0,8
Проводили	35 (20%)	30 (20%)	5 (20%)	

Проведен однофакторный анализ влияния распространённости метастазов в печени и характера лечения на частоту выполнения R1 резекции печени (Таблица 41). Из представленных факторов: возраст, пол, размер наибольшего метастаза в печени в градации ($< 5\text{см}$ и $\geq 5\text{см}$) и ($\leq 2,1\text{см}$ и $> 2,1\text{см}$), число метастазов в печени (солитарный, единичные, множественные), поражение долей печени (правая, левая, билобарное), объём резекции печени (экономная, обширная), хирургическая тактика (симультанная или этапная), применение приёма Прингла и проведение неoadьювантной химиотерапии не оказали влияния на частоту выполнения R1 резекции печени. Возможно, основным фактором, влияющим на этот показатель, является глубина расположения метастазов в паренхиме печени. Однако в данной работе этот параметр не оценивался.

Таким образом, ни один из представленных факторов не оказывает влияние на частоту выполнения R1 резекции печени.

Таблица 41 – Факторы, связанные с частотой выполнения R1 резекции печени

Фактор	Анализ	
	Однофакторный	
	ОШ (95%ДИ)	p
Возраст	0,98(0,94-1,02)	0,3
Пол Мужской Женский	1 1,1 (0,5-2,8)	0,7
Размер наибольшего метастаза в печени (см) < 5 ≥ 5	1 1,2 (0,4-3,4)	0,8

Размер наибольшего метастаза в печени (см) ≤ 2,1 > 2,1	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 резекции Обширные резекции	1 0,9 (0,4-2,4)	0,9
Объем операции 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
Неoadьювантная химиотерапия Не проводили Проводили	1 1(0,3-2,8)	0,97

Резюме

Проведенный анализ показал, что частота R1 резекции в группе симультанных операций составила 17/129 (13%) случаев, а в группе этапного хирургического лечения – 8/44 (18%) и статистически не различалась, $p=0,6$. Из представленных факторов: возраст, пол, размер наибольшего метастаза в печени в градации ($< 5\text{см}$ и $\geq 5\text{см}$) и ($\leq 2,1\text{см}$ и $> 2,1\text{см}$), число метастазов в печени (солитарный, единичные, множественные), поражение долей печени (правая, левая, билобарное), объём резекции печени (экономная, обширная), хирургическая тактика (симультанная или этапная), применение приёма Прингла и проведение неoadьювантной химиотерапии не оказывали влияния на частоту выполнения R1 резекции печени.

ГЛАВА 6 ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С СИНХРОННЫМИ МЕТАСТАЗАМИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ

Точкой отсчета безрецидивной и общей выживаемости является дата операции при симультанной операции и дата резекции печени при этапном хирургическом лечении. Проведен анализ общей и безрецидивной выживаемости 173 больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печени (Рисунок 58). Медиана прослеженности составила 25 месяцев. Медиана общей выживаемости составила 41 (26;н/д) месяц, а медиана безрецидивной выживаемости –16 (7;39) месяцев.

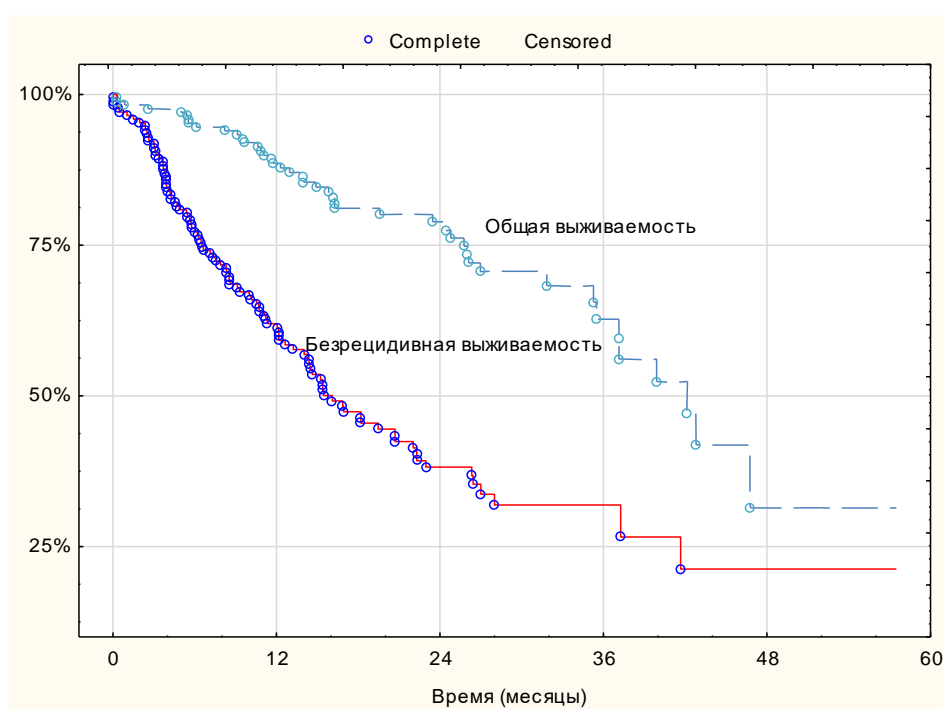


Рисунок 58 – Общая и безрецидивная выживаемость больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печени

6.1 Безрецидивная выживаемость больных с синхронными метастазами колоректального рака в печени

Выполнен анализ безрецидивной выживаемости среди больных с синхронными метастазами колоректального рака в печени. Медиана безрецидивной выживаемости у больных с синхронными метастазами колоректального рака в печени составила 16 (7;39) месяцев. С целью определения факторов, влияющих на безрецидивную выживаемость среди всех больных с синхронными метастазами колоректального рака в печени, проведен однофакторный и многофакторный Сох-регрессионный анализ (Таблица 42). При однофакторном анализе возраст, пол (мужской, женский), локализация опухоли (в ободочной, прямой кишке), глубина инвазии опухолью стенки кишки (T1-2, T3-4), размер наибольшего метастаза в печени (< 5см, ≥ 5см; ≤ 2,1см, > 2,1см), уровень РЭА и СА 19,9, объем резекции толстой кишки, объем кровопотери, расстояние от метастаза до края резекции печени, и радикальность резекции печени (R0, R1) не влияли на безрецидивную выживаемость.

Таблица 42 – Факторы, влияющие на безрецидивную выживаемость

Показатели	Значения n=173 ОР(ДИ 95%)	p
Возраст Медиана (Квартили) (min-max)	0,99 (0,97-1,005)	0,16
Пол		
Мужской	1,27(0,85-1,9)	0,25
Женский		
Локализация опухоли		
Ободочная кишка	0,75(0,49-1,15)	0,18
Прямая кишка		

T 1-2 3-4	0,55(0,17-1,74)	0,3
N 0 +	0,59 (0,34-1,03)	0,06
Число лимфоузлов кишки с метастазами	1,03(1,007-1,057)	0,01
Размер наибольшего метастаза в печени (см) < 5 ≥ 5	1,07(0,63-1,8)	0,79
Размер наибольшего метастаза в печени (см) ≤ 2,1 >2,1	1,4(0,9-2,6)	0,13
Число метастазов Солитарный Единичные Множественные	1,7(1,3-2,2)	0,0007
Поражение долей печени Правая Левая Билобарное	1,34(1,01-1,78)	0,04
РЭА нг/мл	1,0004(0,99-1,001)	0,2
СА-19,9 Ед/мл	1,0005(0,99-1,002)	0,3
Резекции печени Экономные Обширные	1,6(1,08-2,5)	0,02
Характер резекции кишки: Правая половина ободочной	1,17(0,86-1,6)	0,29

Левая половина ободочной Прямая кишка		
Хирургическая тактика: Симультанные Этапные	2,6(1,7-4)	0,0000006
Кровопотеря (мл)	1,0002(0,99-1,0005)	0,24
Пережатие связки Нет Да Продолжительность	0,94(0,58-1,5) 1,008(0,99-1,02)	0,8 0,12
Завершенное комбинированное лечение Симультанная операция Этапное хирургическое лечение	1,2(1,1-1,4)	0,01
Ответ опухоли на неоадьювантную химиотерапию Частичный Стабилизация Прогрессирование	1,7(0,9-3,3)	0,09
Послеоперационные осложнения Есть Нет	2,2(1,44-3,2)	0,0002
Расстояние до края резекции печени	0,97(0,78-1,2)	0,8
Радикальность резекции печени R0 R1	0,74(0,4-1,4)	0,4
Время до начала адьювантной химиотерапии	1,02(0,9-1,2)	0,76

При отсутствии метастазов в регионарных лимфоузлах рака прямой/ободочной кишки (N0) риск развития рецидива на 41% ниже в сравнении с больными, у

которых обнаруживались метастазы в регионарных узлах (N+), отношение рисков (ОР) – 0,59 (ДИ 95%:0,34-1,03), $p=0,06$. Медиана безрецидивной выживаемости при поражении регионарных лимфоузлов была статистически значимо меньше в сравнении с отсутствием поражения регионарных лимфоузлов и составила 14 (6;36) месяцев и 22 (15;н|д) месяца соответственно, $p=0,03$ (Рисунок 59). Анализ числа регионарных лимфоузлов толстой кишки с метастазами показал влияние на безрецидивную выживаемость – ОР 1,03(ДИ 95%: 1,007-1,057), $p=0,01$. Детальное рассмотрение выявило, что прогностической границей числа лимфоузлов с метастазами является 7 (7 и менее лимфоузлов и более 7 лимфоузлов) – ОР 2,3 (ДИ 95%:1,5-3,6), $p=0,0001$. Таким образом, при наличии более 7 метастатических лимфоузлов рака толстой кишки риск развития рецидива в 2,3 раза выше по сравнению с числом метастатических лимфоузлов 7 и менее. Медиана безрецидивной выживаемости при 7 и менее метастатических лимфоузлах рака толстой кишки статистически значимо была выше в сравнении с наличием более 7 метастатических лимфоузлов более 7 и составила 17(9;34) месяцев и 8 (3;14) месяцев соответственно, $p=0,007$ (Рисунок 60).

При увеличении числа метастазов в печени увеличивается риск развития рецидива метастазов – ОР 1,7 (ДИ 95%:1,3-2,2), $p=0,0007$. Медиана безрецидивной выживаемости при солитарном метастазе в печени составила 26 (10;н|д) месяцев, при единичных метастазах – 16 (7;34) месяцев и при множественных метастазах – 8(4;18) месяцев, $p=0,001$ (Рисунок 61). У четверти больных при единичных метастазах рецидив возникает в течение 7 месяцев, а при множественных метастазах у половины больных рецидив возникает в течение 8 месяцев. Также при множественных метастазах у четверти больных рецидив возникает в течение 4 месяцев.

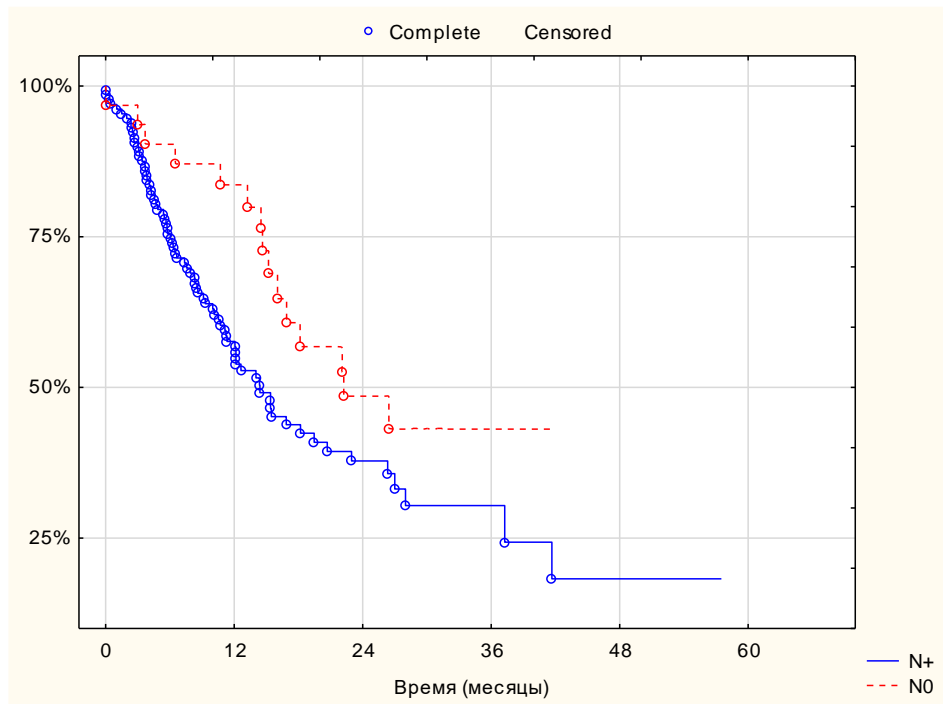


Рисунок 59 – Безрецидивная выживаемость больных КРР с синхронными метастазами в печени в зависимости от поражения регионарных лимфоузлов

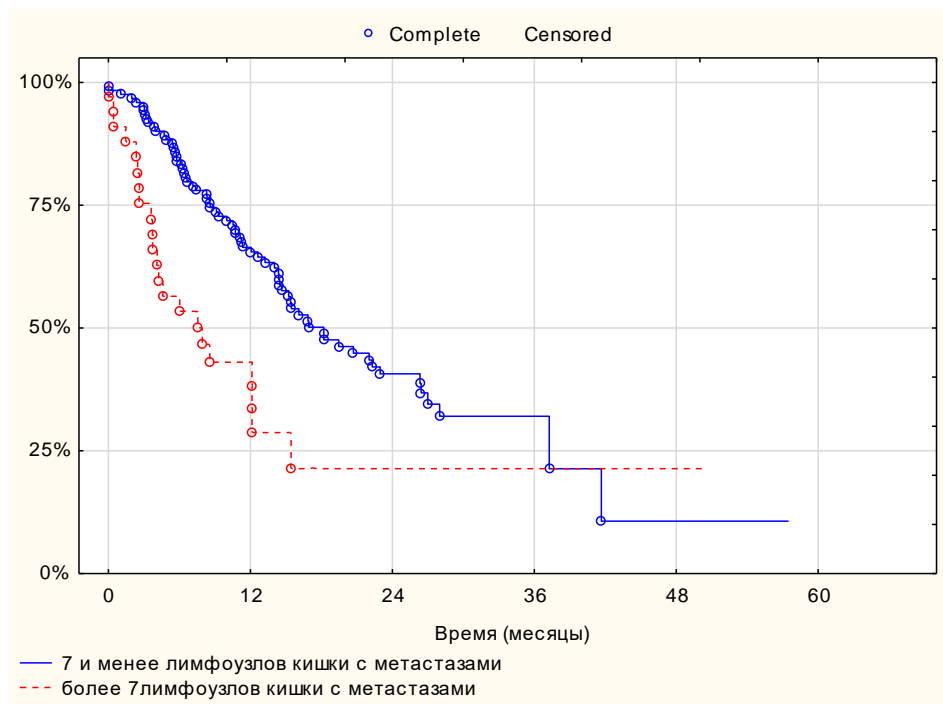


Рисунок 60 – Безрецидивная выживаемость больных КРР с синхронными метастазами в печени в зависимости от наличия или отсутствия метастатически пораженных регионарных лимфоузлов

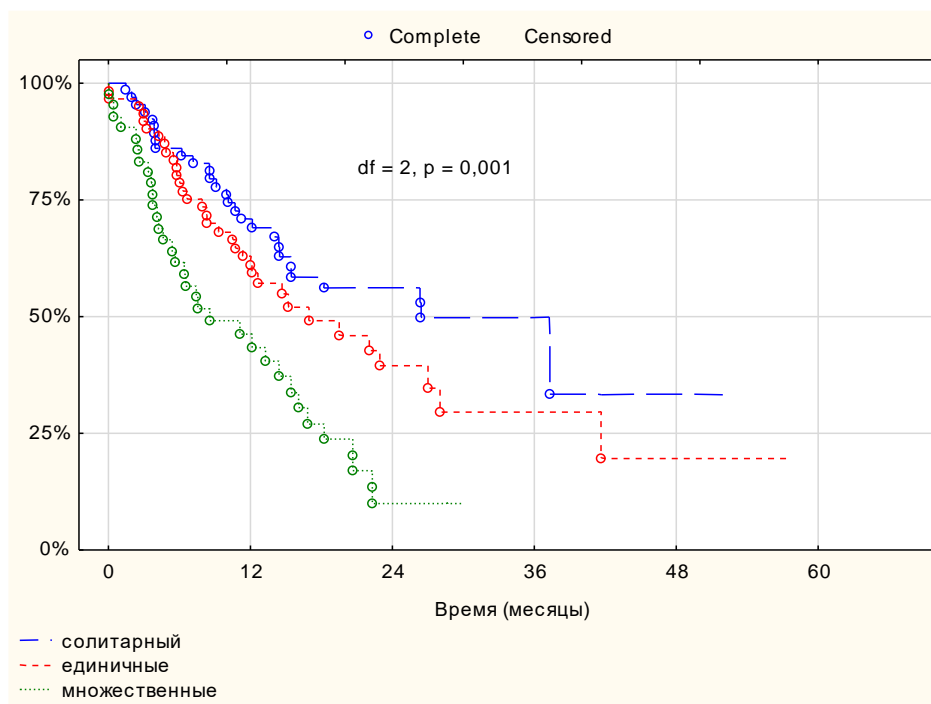


Рисунок 61 – Безрецидивная выживаемость больных КРР с синхронными метастазами в печени в зависимости от количества метастазов в печени

Сравнение безрецидивной выживаемости между больными с солитарными метастазами и единичными с учетом множественного сравнения статистически не различалось, $p=0,07$. Сравнение безрецидивной выживаемости между больными с единичными метастазами и множественными с учетом множественного сравнения выявило статистически значимое различие, $p=0,012$. Учитывая одинаковый прогноз безрецидивной выживаемости больных с солитарными и единичными метастазами, для дальнейшего анализа данные подгруппы будут объединены в группу больных с 3-мя и менее метастазами в печени. Медиана безрецидивной выживаемости при 3 и менее метастазах в печени составила 22 (9;n|д) месяца, при более 3-х метастазах – 8(4;18) месяцев, $p=0,0002$ (Рисунок 62). При множественных метастазах в печени через полтора года у 75% больных развивается рецидив болезни.

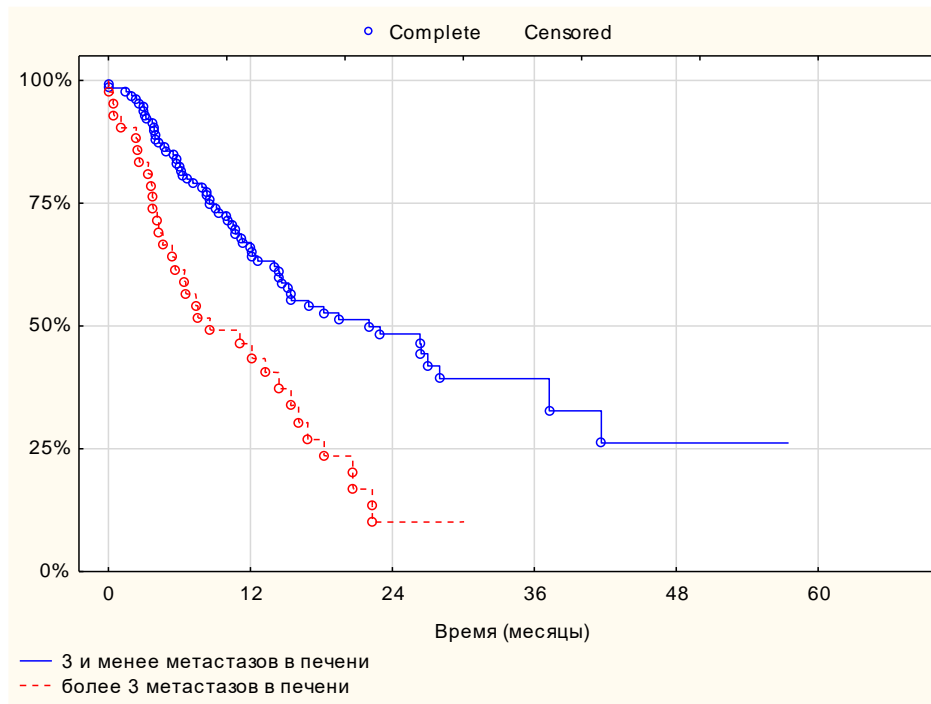


Рисунок 62 – Безрецидивная выживаемость больных КРР с синхронными метастазами в печени в зависимости от числа метастазов в печени

Поражение долей печени (правая, левая, билобарное) статистически значимо влияло на безрецидивную выживаемость, ОР составило 1,34 (ДИ 95%:1,01-1,78), $p=0,04$. Медиана безрецидивной выживаемости при поражении правой доли печени составила 17(9;n/д) месяцев, при поражении левой доли – 19(9;31) месяцев, при билобарном поражении – 14(5;23) месяцев (Рисунок 63).

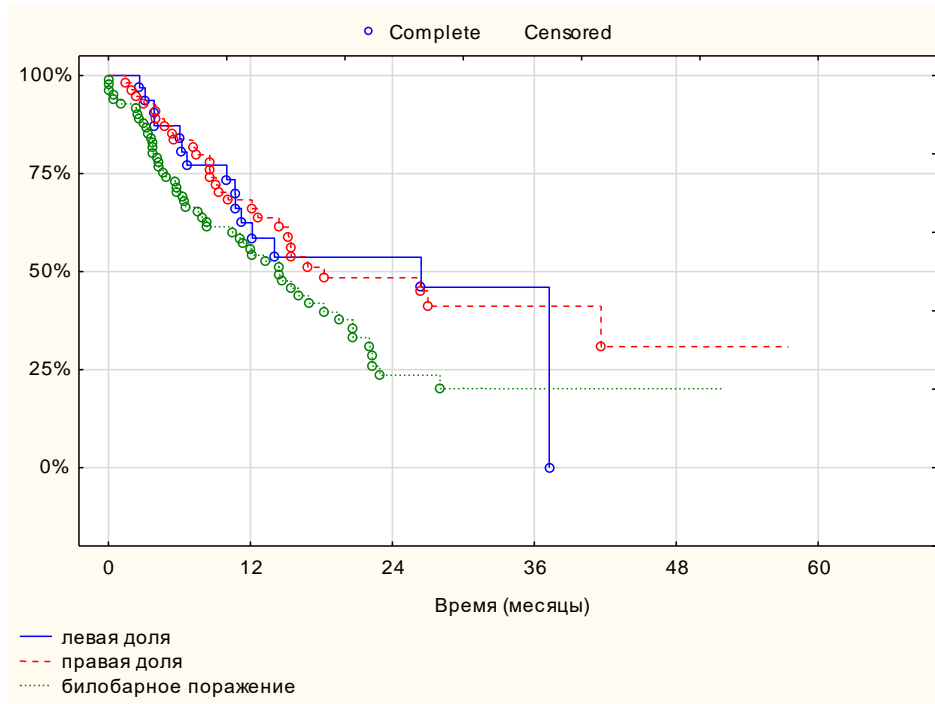


Рисунок 63 – Безрецидивная выживаемость больных КРР с синхронными метастазами в печени в зависимости от поражения долей печени

В связи с тем, что поражение правой или левой доли печени имеет одинаковый прогноз безрецидивной выживаемости ($p=0,9$), то данные подгруппы будут объединены в группу монолобарное поражение (Рисунок 64).

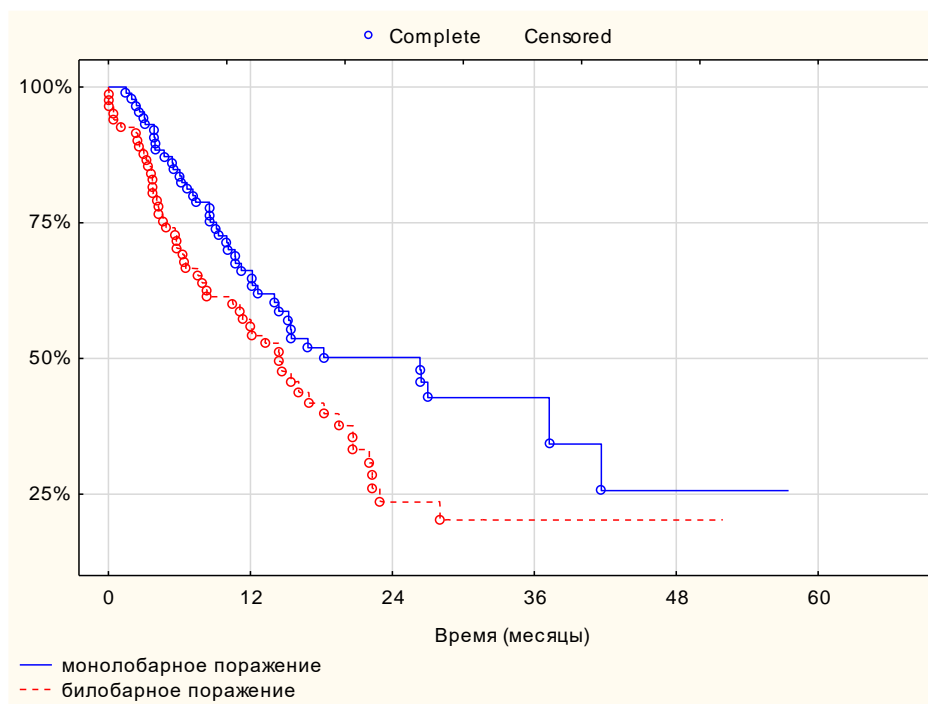


Рисунок 64 – Безрецидивная выживаемость больных КРР с синхронными метастазами в печени в зависимости от моно- и билобарности поражения печени

Медиана безрецидивной выживаемости при монолобарном и билобарном поражении составила 19 (9;н|д) месяцев и 14 (5;23) месяцев соответственно, $p=0,018$. При билобарном поражении у четверти больных рецидив болезни возникает в течение 5 месяцев, что практически соответствует «продолженному росту», несмотря на то, что данная группа больных изначально была оперирована радикально. У половины больных в течение 14 месяцев и у 75% больных в течение 23 месяцев (≈ 2 года) возникает рецидив болезни. Монолобарное поражение относительно билобарного имеет лучший прогноз: у четверти больных рецидив возникает в течение 9 месяцев и у половины – 19 месяцев.

При обширных резекциях печени риск рецидива болезни в 1,6 (1,08-2,5) раза выше по сравнению с экономными, $p=0,02$. Медиана безрецидивной выживаемости при обширных резекциях печени составила 14 (6;23) месяцев, а при экономной резекции печени 20 (7;н|д) месяцев, $p=0,02$ (Рисунок 65).

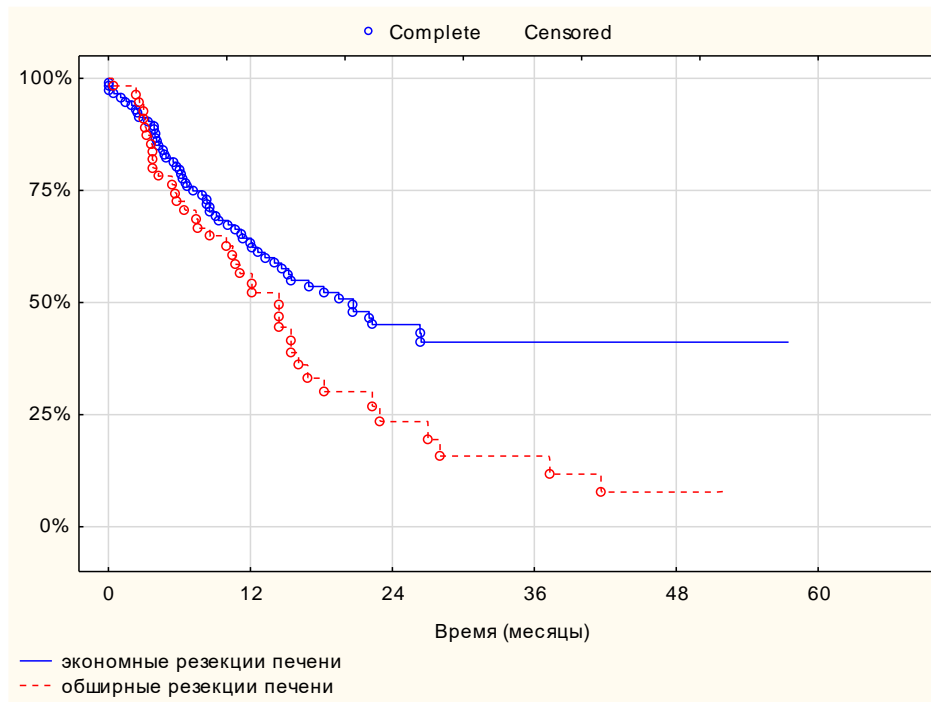


Рисунок 65 – Безрецидивная выживаемость больных КРР с синхронными метастазами в печени в зависимости от объема резекции печени

У четверти больных, как при выполнении обширной, так и при выполнении экономной резекции печени, приблизительно в одинаковые сроки возникают рецидивы метастазов – 6 и 7 месяцев соответственно. Еще у четверти больных метастазы возникают в течение 14 месяцев при обширной резекции печени и в течение 20 месяцев при экономной резекции печени. У 75% больных при обширной резекции печени возникают рецидивы метастазов в течение 23 месяцев, а в группе экономной резекции печени данный показатель еще не достигнут. Стоит отметить, что объем резекции печени определяется числом метастазов и их расположением в печени. Солитарные и единичные метастазы в печени, расположенные поверхностно или с краю подвергаются экономной резекции печени и наоборот, множественные метастазы или расположенные в толще паренхимы печени удаляют при обширных резекциях печени. Данный факт будет учитываться при дальнейшем анализе.

Выполнение этапного хирургического лечения сопровождается увеличением риска рецидива болезни в 2,6 (1,7-4) раза в сравнении с симультанными

операциями, $p=0,0000006$. 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 66).

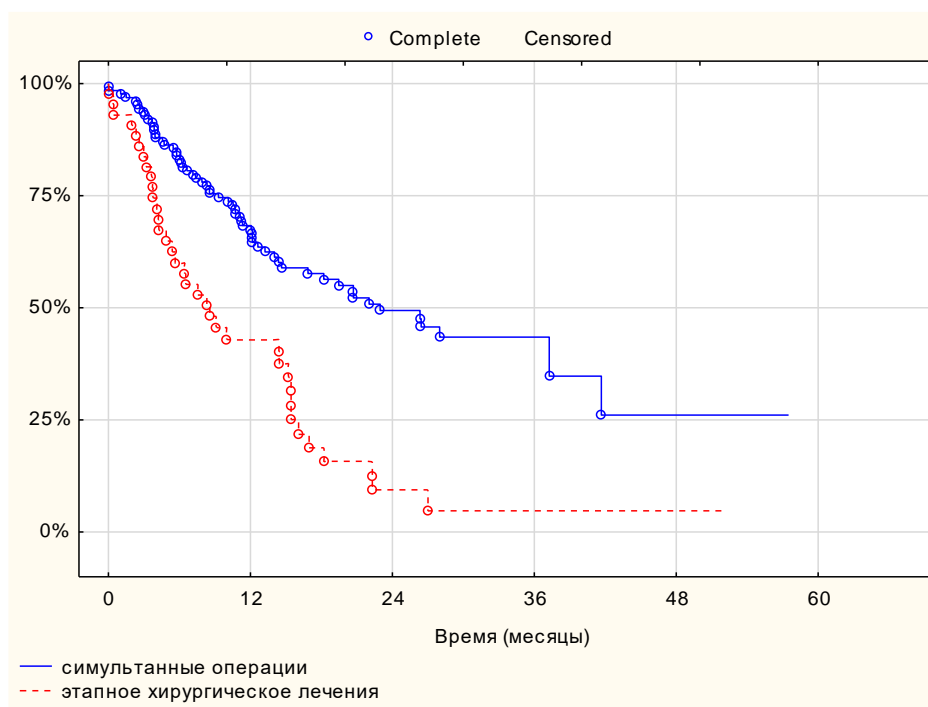


Рисунок 66 – Безрецидивная выживаемость больных КРР с синхронными метастазами в печени в зависимости от хирургической тактики

При этапном хирургическом лечении у четверти больных рецидив возникает в течение 4 месяцев, а при симультанных операциях в течение – 9 месяцев, еще у четверти больных – от 4 до 8 месяцев при выполнении этапного хирургического лечения и от 9 до 23 месяцев при выполнении симультанных операций. В целом, у 75% больных рецидив возникает в течение 15 месяцев в группе этапного хирургического лечения. Учитывая мультидисциплинарный подход в лечении больных с метастазами в печени, в группе этапного хирургического лечения было больше больных с множественными метастазами в печени. В дальнейшем для получения объективных данных группы будут приведены к однородности по распространению метастазов в печени.

Риск развития рецидива при наличии осложнений в 2,2 (1,4-3,2) раза выше по сравнению с их отсутствием, $p=0,0002$. Медиана безрецидивной выживаемости у

больных с развившимися послеоперационными осложнениями составила 11 (4;21) месяцев и статистически значимо была меньше в сравнении с медианой 23 (9;41) у больных без осложнений, $p=0,0002$ (Рисунок 67).

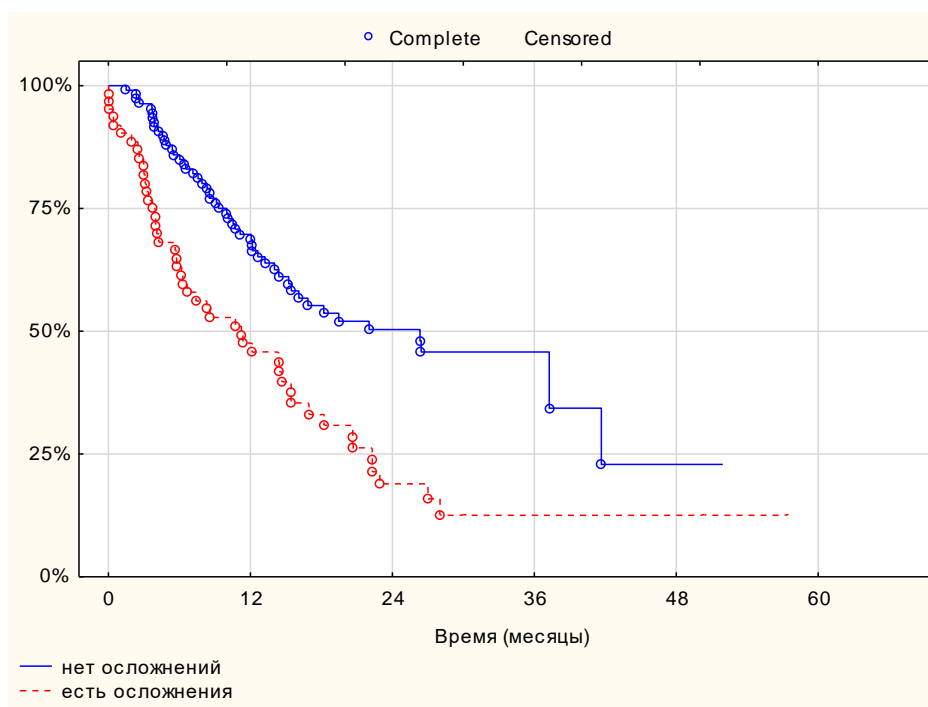


Рисунок 67 – Безрецидивная выживаемость больных КРР с синхронными метастазами в печени в зависимости от наличия или отсутствия послеоперационных осложнений

При наличии осложнения у четверти больных рецидив возникает в течение 4 месяцев, а в группе без осложнения – в течение 9 месяцев. Еще у четверти больных рецидив возникает в сроки от 4 до 11 месяцев в группе с осложнениями, а в группе без осложнений – в сроки от 9 до 23 месяцев. У 75% больных в группе с осложнениями рецидив возникает в течение 21 месяца, что существенно меньше по сравнению с группой без осложнений, где у 75% больных рецидив возникает в течение 41 месяца.

Несмотря на отсутствие влияния ответа опухоли на безрецидивную выживаемость при Cox-регрессионном анализе среди больных с неoadъювантной химиотерапией в группе этапного хирургического лечения, тем не менее, проведен анализ, демонстрирующий безрецидивную выживаемость больных в зависимости от ответа метастазов на неoadъювантную химиотерапию ($n=35$ из 44). Медиана

безрецидивной выживаемости при частичном ответе опухоли составила 12(4;19) месяцев, при стабилизации – 8(5;15) месяцев и при прогрессировании – 4(2;7) месяца (Рисунок 68).

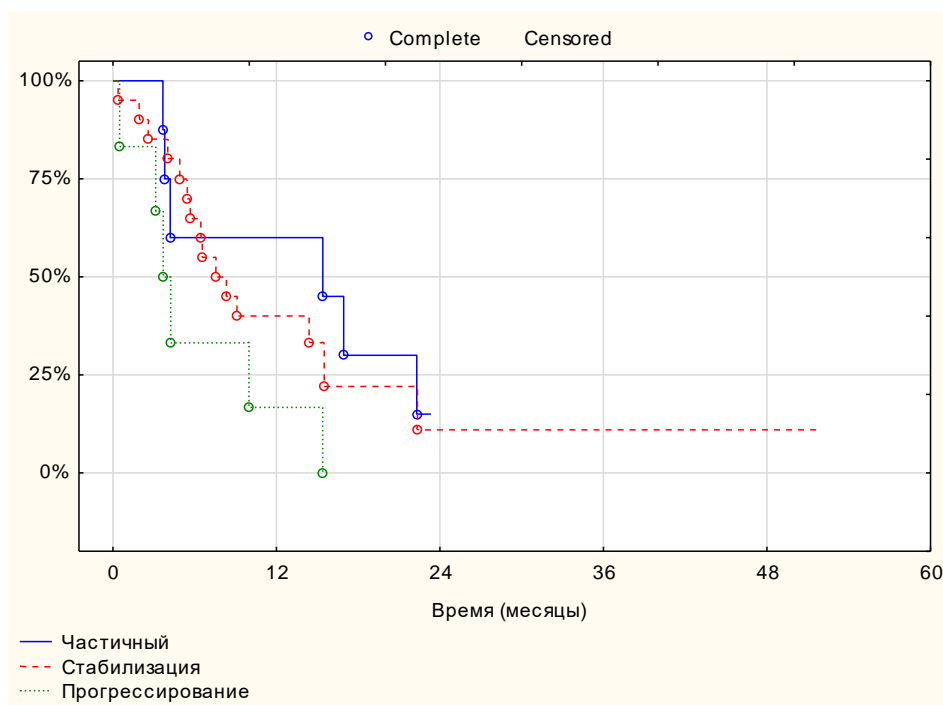


Рисунок 68 – Безрецидивная выживаемость больных КРР с синхронными метастазами в печени в зависимости от ответа метастазов на проведение неoadъювантной химиотерапии в группе этапного хирургического лечения

Учитывая приблизительно равный тренд безрецидивной выживаемости при частичном ответе опухоли и при стабилизации, указанные подгруппы объединены в группу «контроль метастазов».

Медиана безрецидивной выживаемости при контроле метастазов составила 8 (4;16) месяцев. Несмотря на то, что медиана безрецидивной выживаемости была выше таковой при прогрессировании – 4 (2;7) месяца, статистических различий не выявлено, $p = 0,13$ (Рисунок 69).

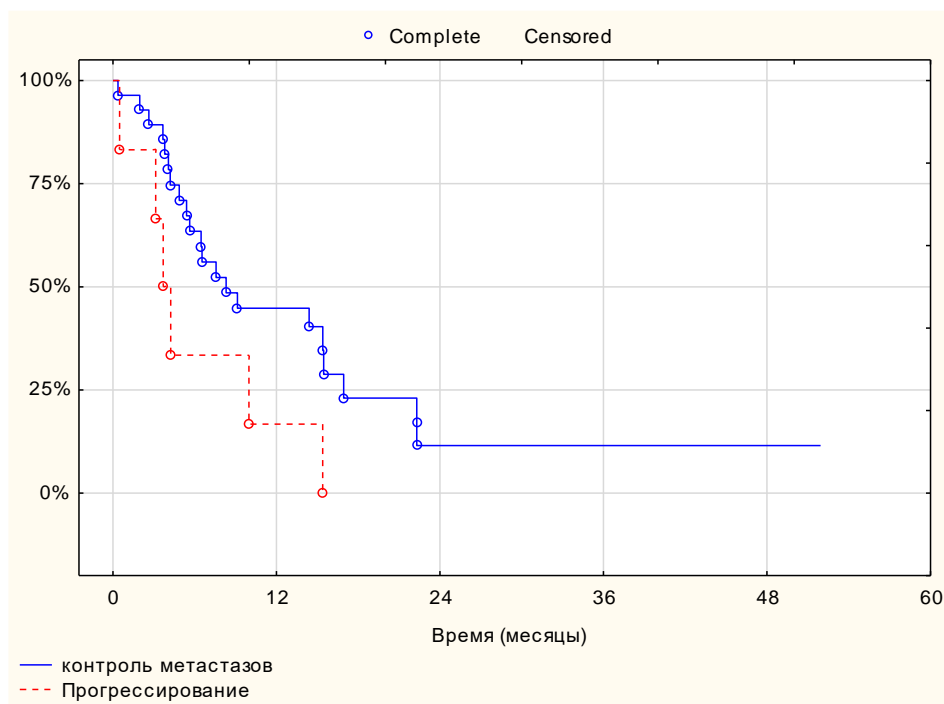


Рисунок 69 – Безрецидивная выживаемость больных КРР с синхронными метастазами в печени в зависимости от контроля метастазов при проведении неoadъювантной химиотерапии в группе этапного хирургического лечения

Проведен анализ влияния неoadъювантной и адъювантной химиотерапии на безрецидивную выживаемость. В группе симультанных операций проводилась только адъювантная химиотерапия. В группе этапного хирургического лечения рассмотрены три группы: 1) группа, в которой проводилась химиотерапия и достигнут контроль метастазов; 2) группа, в которой проводилась химиотерапия, но развилось прогрессирование; 3) группа, в которой не проводилась неoadъювантная химиотерапия (Рисунок 70). Медиана безрецидивной выживаемости в группе симультанных операций с адъювантной химиотерапией составила 22 (10;n|д) месяца, в группе этапного хирургического лечения при контроле метастазов – 8 (4;16) месяцев, в группе этапного хирургического лечения и прогрессирования на фоне неoadъювантной химиотерапии – 4 (2;7) месяца, в группе этапного хирургического лечения без проведения неoadъювантной химиотерапии – 12 (3;16) месяцев. Прогноз безрецидивной выживаемости при этапном хирургическом лечении между группами с неoadъювантной химиотерапией и контролем метастазов и без проведения неoadъювантной

химиотерапии одинаковый, $p=0,7$. Несмотря на существенно более низкую безрецидивную выживаемость, при этапном хирургическом лечении и прогрессировании на фоне химиотерапии по сравнению с группами без неoadъювантной химиотерапии и контроле метастазов при её проведении статистической разницы не получено, $df=2$, $p=0,38$.

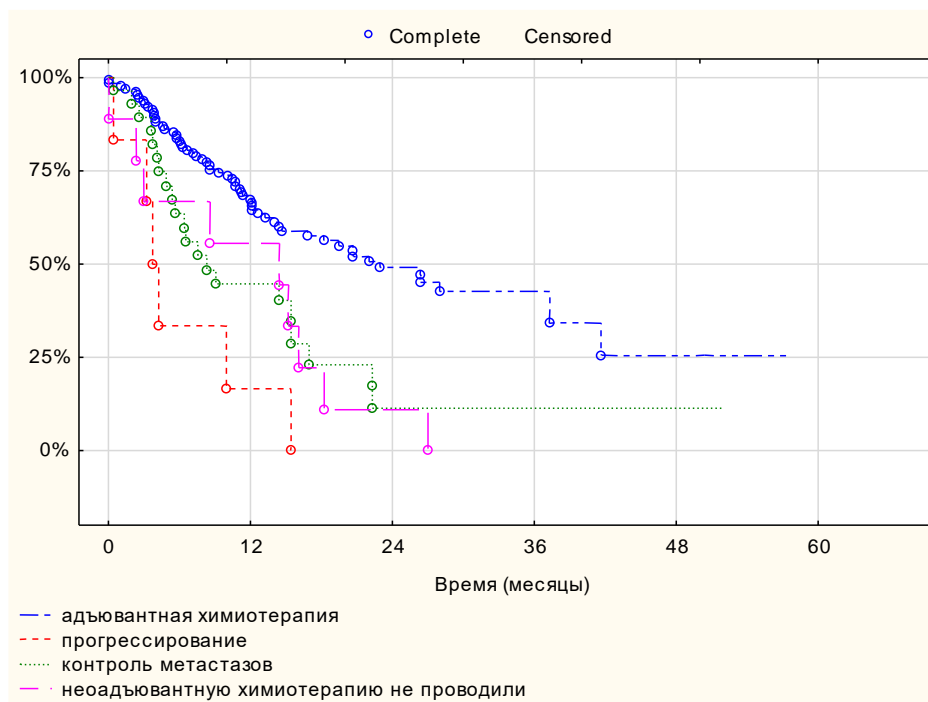


Рисунок 70 – Безрецидивная выживаемость больных КРР с синхронными метастазами в печени в зависимости от проведения неoadъювантной и адъювантной химиотерапии

Проведение адъювантной химиотерапии в группе симультанных операций статистически значимо больше в сравнении с другими группами, $df = 3$, $p = 0,0008$ (Рисунок 71).

Несмотря на то, что время от операции до начала адъювантной химиотерапии при Cox-регрессионном анализе не влияло на безрецидивную выживаемость, было проведено деление на 2 группы: начало адъювантной химиотерапии до 2 месяцев и после 2-х месяцев от операции, поскольку считается, что проведение адъювантной химиотерапии не влияет на выживаемость, если она начиналась спустя 2 и более месяца после операции. Медиана безрецидивной выживаемости при начале адъювантной химиотерапии в сроки до 2 месяцев составила 18 (8;41)

месяцев и в сроки 2 и более месяцев – 13 (5;22) месяцев и статистически не различалась, $p=0,33$ (Рисунок 71).

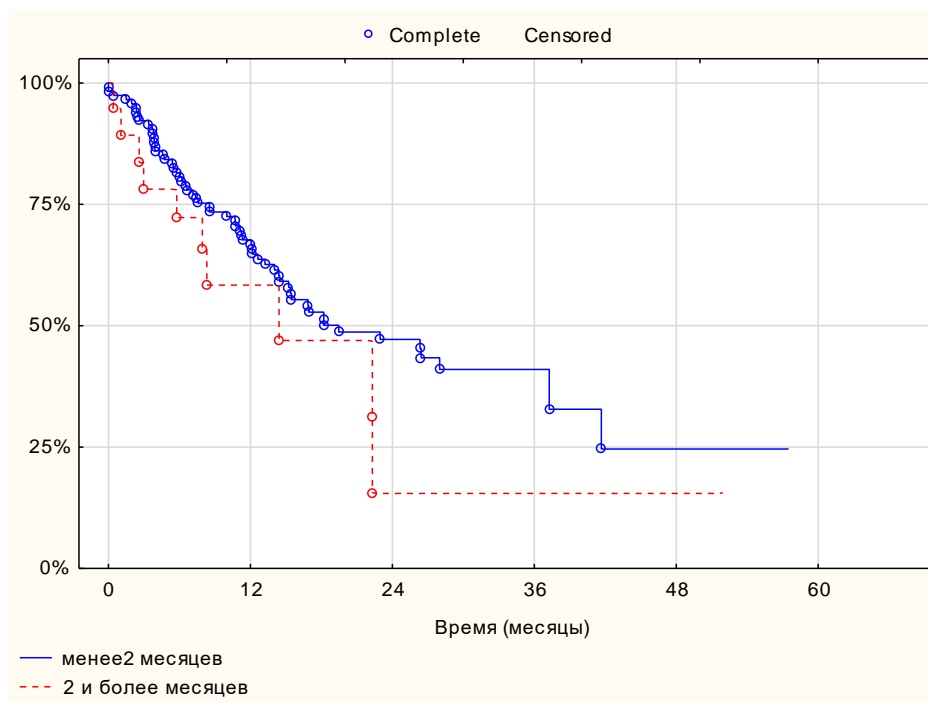


Рисунок 71 – Безрецидивная выживаемость больных КРР с синхронными метастазами в печени в зависимости от сроков начала адъювантной химиотерапии

Проведен анализ влияния завершенности комбинированного лечения на безрецидивную выживаемость. Согласно дизайну исследования, в группе симультанных операций адъювантную химиотерапию провели 117/129 (91%) больным, а в группе этапного хирургического лечения периоперационную химиотерапию полностью провели 29/44 (66%) больным. Медиана безрецидивной выживаемости при проведении адъювантной химиотерапии составила 26 (9;н|д) месяцев и статистически значимо была выше по сравнению с медианой безрецидивной выживаемости при проведении периоперационной химиотерапии – 8 (4;16), $p=0,001$ (Рисунок 72). Учитывая тот факт, что периоперационная химиотерапия проводилась в группе этапного хирургического лечения, данные группы в дальнейшем будут описаны с учетом распространенности метастазов в печени и объема резекции печени.

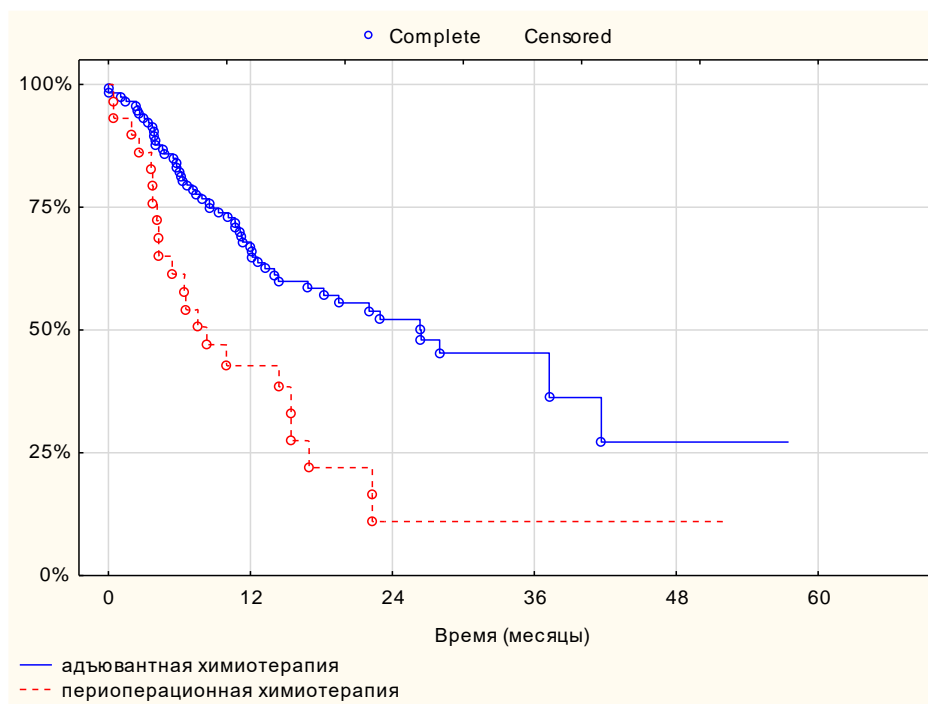


Рисунок 72 – Безрецидивная выживаемость больных КРР с синхронными метастазами в печени в зависимости от завершенности комбинированного лечения

Дополнительно проведен анализ в группе этапного хирургического лечения в зависимости от степени завершенности химиотерапии. Выделены следующие группы: 1) полностью завершенная периоперационная химиотерапия; 2) только адъювантная химиотерапия; 3) только неадъювантная химиотерапия; 4) химиотерапия не проведена. Безрецидивная выживаемость статистически не различалась между группами, $p=0,8$. Медиана безрецидивной выживаемости при проведении периоперационной химиотерапии составила 8(4;16) месяцев, при проведении только адъювантной химиотерапии – 12(3;16) месяцев, при проведении только неадъювантной химиотерапии – 5(4;8) месяцев и только 2-е больных, которым химиотерапию не проводили, прожили без рецидива 1 и 16 месяцев (Рисунок 73).

3 и менее	1,7(1-3)	
Более 3		
Хирургическая тактика		
Симультанные	2,1(1,3-3,5)	0,003
Этапные		
Послеоперационные осложнения		
Есть	1,7 (1,1-2,7)	0,02
Нет		

У больных с синхронными метастазами колоректального рака в печени для независимых факторов безрецидивной выживаемости рассчитана 1-летняя, 3-летняя, 5-летняя выживаемость (Таблица 44).

Таблица 44 – Влияние независимых факторов прогноза на показатели безрецидивной выживаемости больных с синхронными метастазами КРР в печени

Фактор	Безрецидивная выживаемость (%)				P
	1-лет	3-лет	5-лет	Медиана (месяцы)	
Число лимфоузлов с мтс: 7 и менее более 7	66±4 38±9	21±9 21±9	11±9 н д*	17 8	0,007
Число мтс в печени: 3 и менее более 3	67±4 43±7	33±7 10±5	26±8 н д	22 8	0,0003
Хирургическая тактика: Симультанные Этапные	67±4 43±7	34±8 5±4	25±9 н д	22 8	0,0008
Осложнения: нет Есть	69±4 46±6	34±10 9±5	23±11 9±5	23 11	0,0001

*н|д- не достигнута

Для всех независимых факторов у больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печени с относительно благоприятным прогнозом 1-

летняя безрецидивная выживаемость составляет больше 60%, а с неблагоприятным прогнозом $\approx 40\%$. Анализируя 3-летние результаты, установили, что независимо от числа метастатически пораженных регионарных лимфатических узлов 7 и менее или более 7 безрецидивная выживаемость была одинаково низкой, составив лишь 21%. Вместе с тем, 3-летняя выживаемость при 3 и менее метастазах в печени составила 33%, а при более 3 узлах в печени снизилась до 10%, при отсутствии послеоперационных осложнений – 34%, а при их наличии – до 9 %, при выполнении симультанных операций – 34%, а при этапном хирургическом лечении снизилась до 5%. Наилучшая 5-летняя безрецидивная выживаемость при следующих факторах: число метастазов в печени 3 и менее – 26%, симультанные операции – 25%, отсутствие осложнений – 23%. При числе метастазов в 7 и менее регионарных лимфоузлов 5-летняя безрецидивная выживаемость существенно ниже относительно других признаков практически вдвое и составила 11%. При наличии таких факторов как число метастатически пораженных лимфоузлов более 7, более 3 метастазов в печени и этапные вмешательства 5-летняя безрецидивная выживаемость остается не оцененной вследствие того, что 5-летний срок наблюдения не наступил и продолжается наблюдение за пациентами. Вместе с тем, при наличии осложнений этот показатель составил 9%. Медиана безрецидивной выживаемости при относительно благоприятных факторах составила 22-23 месяца и только для фактора число метастазов 7 и менее составила 17 месяцев. Медиана безрецидивной выживаемости при наличии осложнений составила 11 месяцев, а при наличии более 7 лимфоузлов, более 3 метастазов в печени и выполнении этапных вмешательств – 8 месяцев.

6.2 Безрецидивная выживаемость больных при симультанных операциях и этапном хирургическом лечении в зависимости от прогностических факторов

Для объективной оценки безрецидивной выживаемости при симультанных вмешательствах и этапном хирургическом лечении сравнительный анализ проведен по выявленным прогностическим факторам в группах сравнения.

Проведен анализ безрецидивной выживаемости больных в зависимости от числа пораженных регионарных лимфоузлов первичной опухоли (7 и менее, более 7). Медиана безрецидивной выживаемости в группе симультанных операций при 7 и менее пораженных лимфоузлов составила 25 (11;39) месяцев и статистически значимо превосходила медиану безрецидивной выживаемости при этапном хирургическом лечении – 10 (6;16) месяцев, $p=0,0002$ (Рисунок 74). Стоит отметить что у 25% больных рецидив возникает в течение полугода в группе этапного хирургического лечения по сравнению с 11 месяцами в группе симультанных операций.

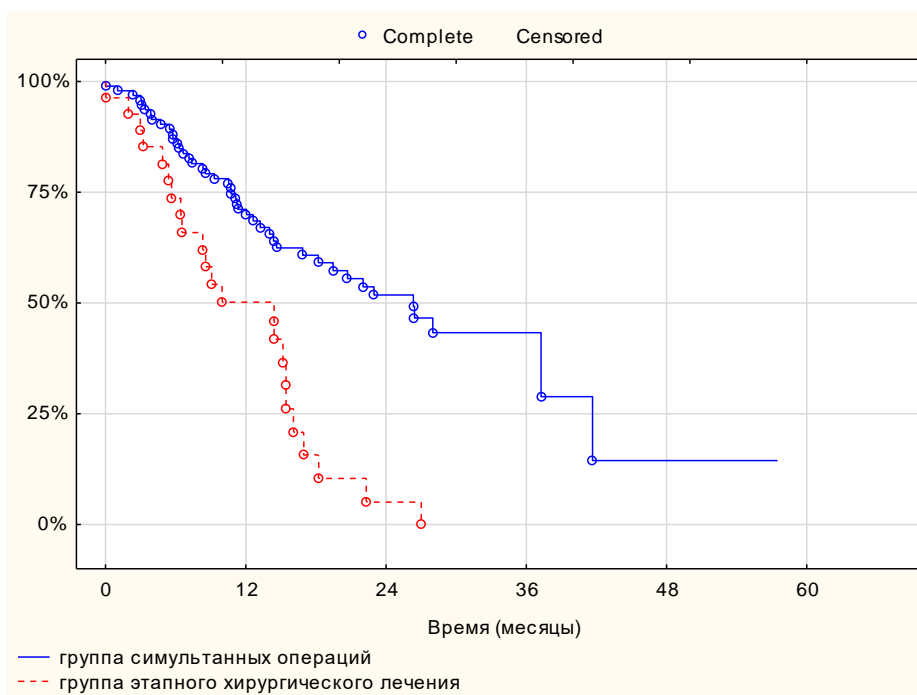


Рисунок 74 – Безрецидивная выживаемость больных КРР с синхронными метастазами в печени при 7 и менее пораженных регионарных лимфатических узлах в группе симультанных операций и этапного хирургического лечения

Медиана безрецидивной выживаемости в группе симультанных операций при более 7 пораженных регионарных лимфоузлах составила 12 (4;н|д) месяцев и статистически значимо превосходила медиану безрецидивной выживаемости при этапном хирургическом лечении – 4 (2;5) месяца, $p=0,02$ (Рисунок 75). Стоит отметить, что у 75% больных рецидив возникает в течение 5 месяцев в группе этапного хирургического лечения, в то время как в группе симультанных операций у 50% больных рецидив возникает в течение года.

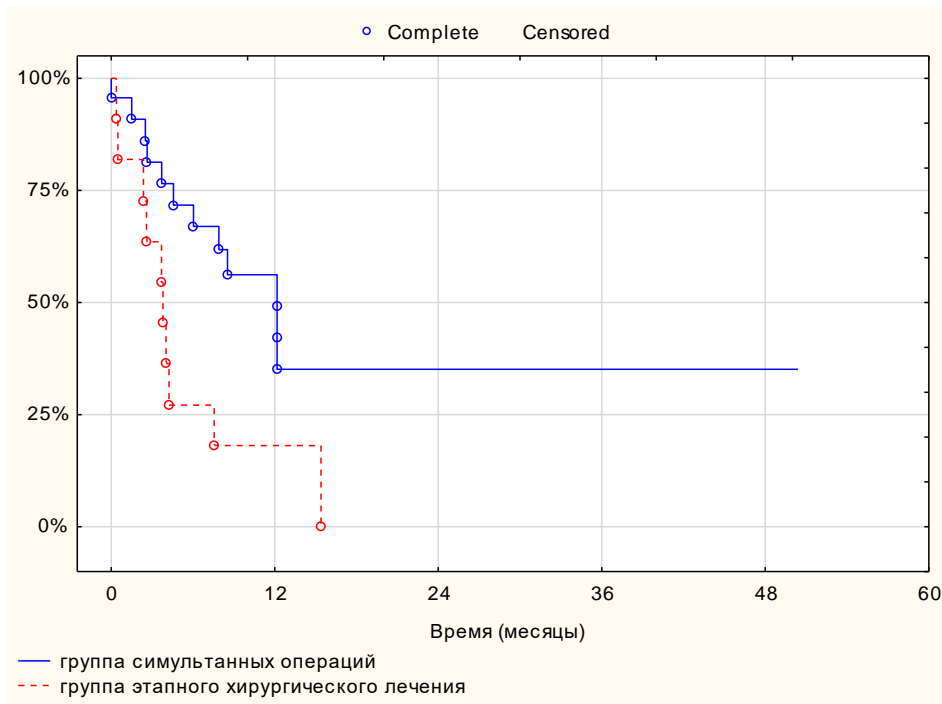


Рисунок 75 – Безрецидивная выживаемость больных КРР с синхронными метастазами в печени при более 7 регионарных лимфоузлах с метастазами в группе симультанных операций и этапного хирургического лечения

Учитывая одинаковый прогноз безрецидивной выживаемости больных при солитарных и единичных метастазах в печени, проведен анализ выживаемости в группах при числе метастазов в печени ≤ 3 и >3 метастазов. Безрецидивная выживаемость больных при числе метастазов ≤ 3 в группе симультанных операций составила 26 (10;н/д) месяцев и статистически не отличалась от группы этапного хирургического лечения – 15 (4;16) месяцев, $p=0,3$ (Рисунок 76).

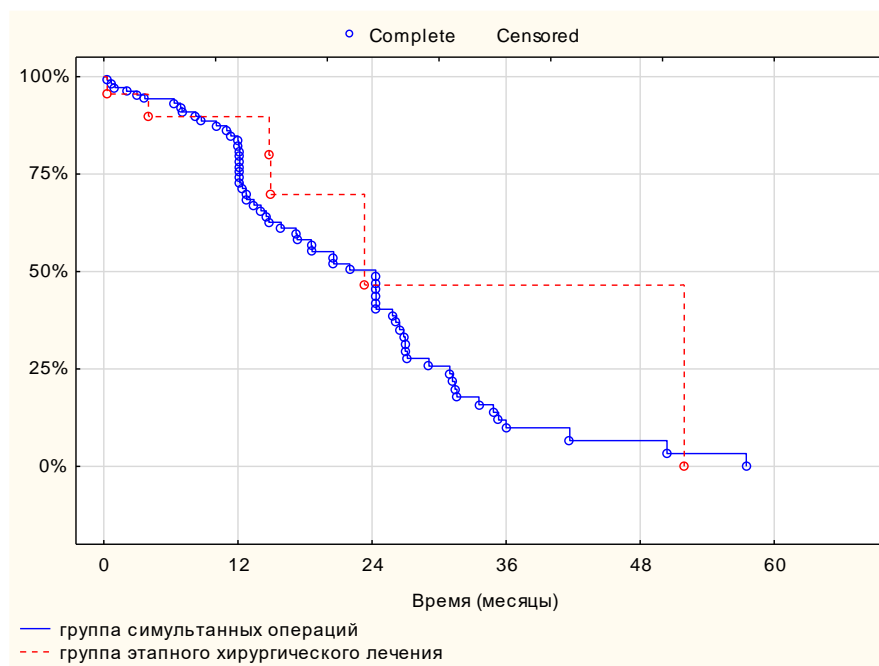


Рисунок 76 – Безрецидивная выживаемость больных КРР с синхронными метастазами в печени при числе метастазов в печени ≤ 3 в группе симультанных операций и этапного хирургического лечения

Безрецидивная выживаемость больных при числе метастазов >3 в группе симультанных операций составила 14 (5;21) месяцев и статистически не отличалась от группы этапного хирургического лечения – 6 (3;15) месяцев, $p=0,8$ (Рисунок 77).

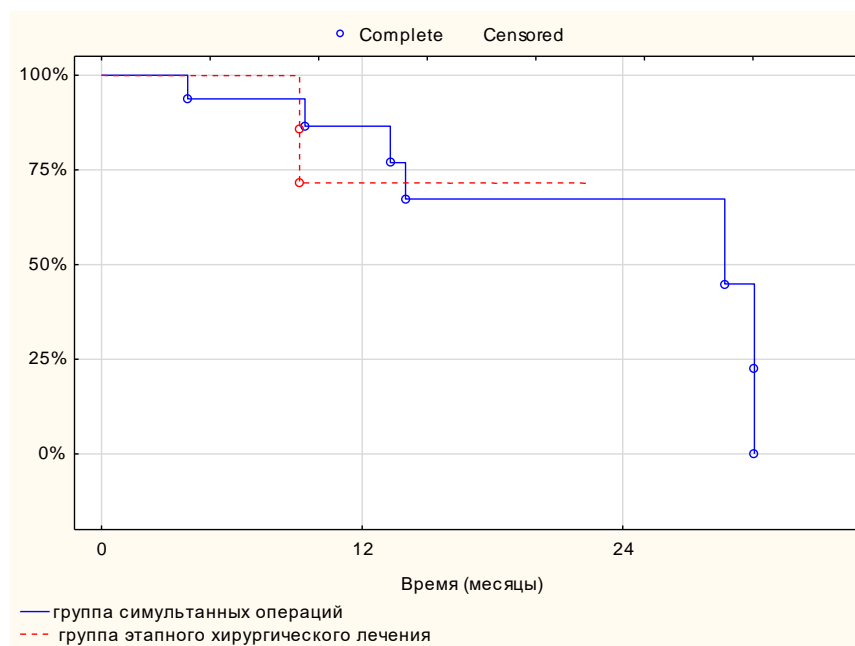


Рисунок 77 – Безрецидивная выживаемость больных КРР с синхронными метастазами в печени при числе метастазов в печени >3 в группе симультанных операций и этапного хирургического лечения

Проведен анализ безрецидивной выживаемости больных в зависимости от числа пораженных долей печени (монолобарное, билобарное). Медиана безрецидивной выживаемости в группе симультанных операций при монолобарном поражении составила 28(9;н/д) месяцев и статистически значимо была больше в сравнении с медианой безрецидивной выживаемости при этапном хирургическом лечении – 10 (7;15) месяцев, $p=0,007$ (Рисунок 78). Стоит отметить, что несмотря на монолобарное поражение печени при этапном хирургическом лечении, у 75% больных рецидив болезни возникает в течение 15 месяцев, в то время как при симультанных операциях у половины больных в течение 28 месяцев.

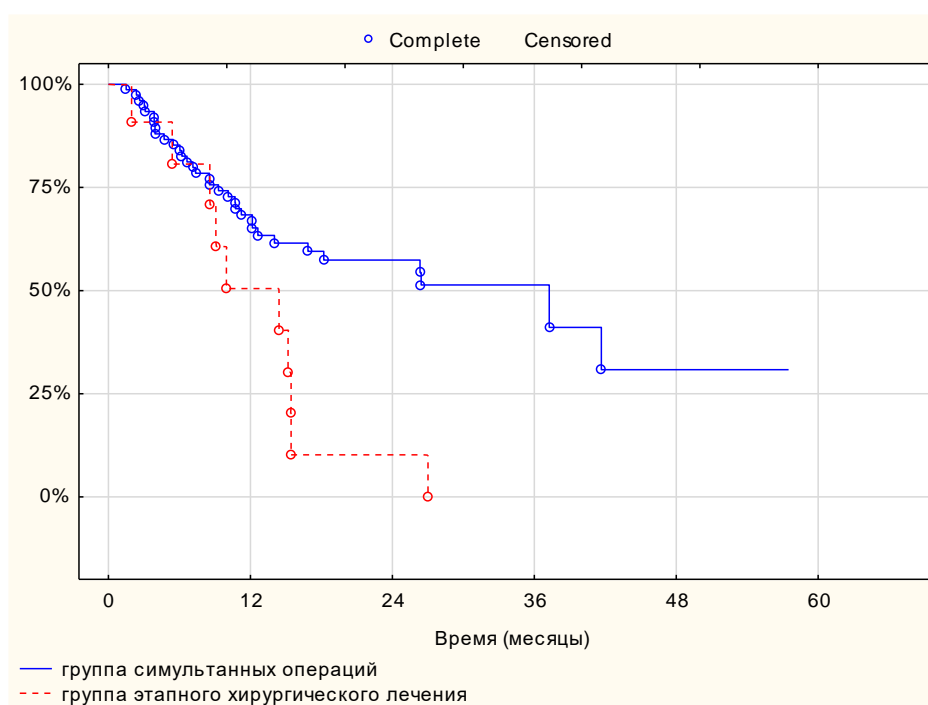


Рисунок 78 – Безрецидивная выживаемость больных КРР с синхронными метастазами в печени при монолобарном поражении в группе симультанных операций и этапного хирургического лечения

Медиана безрецидивной выживаемости в группе симультанных операций при билобарном поражении составила 20(8;н/д) месяцев и статистически значимо была больше в сравнении с медианой безрецидивной выживаемости при этапном хирургическом лечении – 6 (4;17) месяцев, $p=0,005$ (Рисунок 79). При билобарном поражении в группе этапного хирургического лечения у 25% больных в течение 4 месяцев (практически сразу) возникает рецидив метастазов, несмотря на

проведение адъювантной химиотерапии, и ещё у 25% больных рецидив возникает в течение 4-6 месяцев, что сильно контрастирует в сравнении с пациентами группы симультанных операций, в которой рецидив возникает в 50% наблюдениях в течение 20 месяцев.

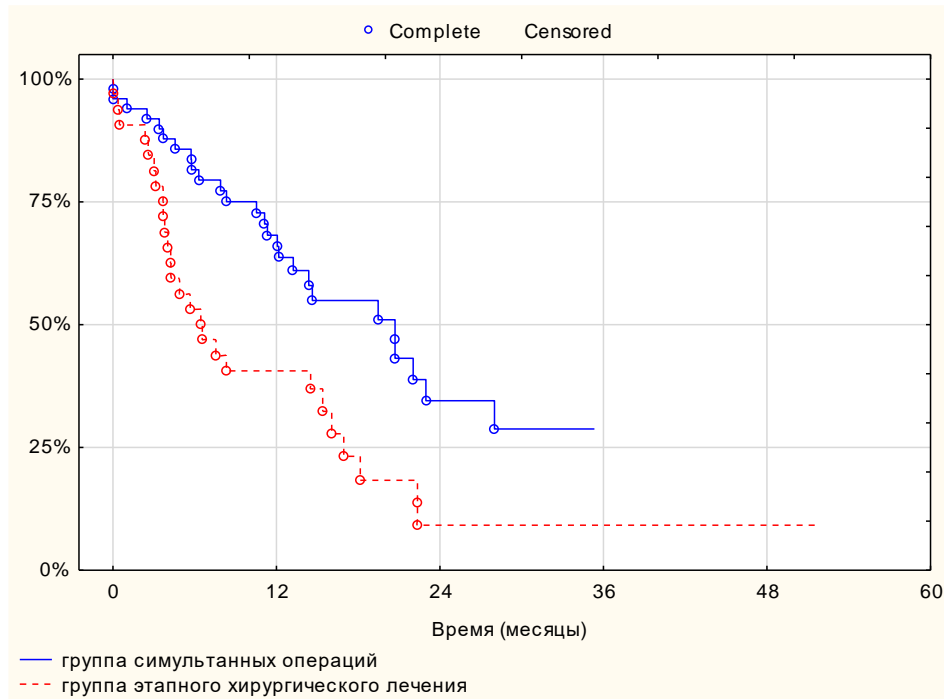


Рисунок 79 – Безрецидивная выживаемость больных КРР с синхронными метастазами в печени при билобарном поражении в группе симультанных операций и этапного хирургического лечения

Проведен анализ влияния объема резекции печени (экономная или обширная) на безрецидивную выживаемость при симультанных операциях и этапном хирургическом лечении. Медиана безрецидивной выживаемости в группе симультанных операций при экономных резекциях печени составила 25(9;н|д) месяцев и статистически значимо была больше в сравнении с медианой безрецидивной выживаемости при этапном хирургическом лечении в указанном объеме – 8 (4;15) месяцев, $p=0,002$ (Рисунок 80).

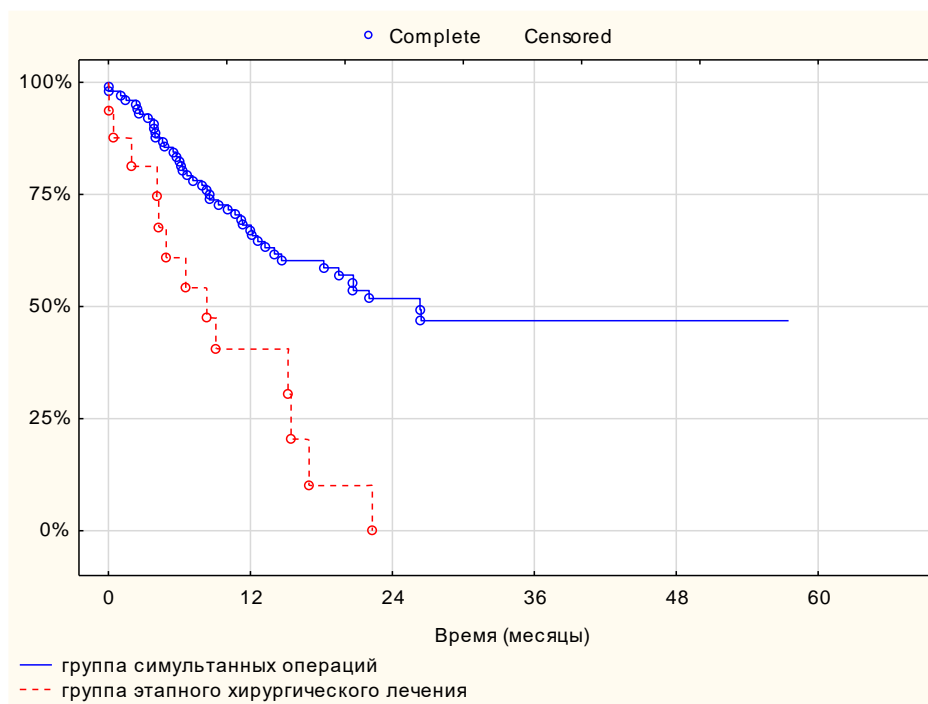


Рисунок 80 – Безрецидивная выживаемость больных КРР с синхронными метастазами в печени при экономных резекциях печени в группе симультанных операций и этапного хирургического лечения

Стоит отметить, что в группе этапного хирургического лечения, несмотря на экономную резекцию печени, которая выполняется при краевых и поверхностно расположенных метастазах у 25% больных, рецидив появляется в процессе адъювантной химиотерапии в течение 4 месяцев и еще у 25% больных в течение последующих 4 месяцев.

Медиана безрецидивной выживаемости в группе симультанных операций при обширных резекциях печени составила 16(11;31) месяцев и статистически значимо была больше в сравнении с медианой безрецидивной выживаемости при этапном хирургическом лечении – 8 (4;16) месяцев, $p=0,03$ (Рисунок 81).

Обширные резекции выполняются при «воротном» расположении метастазов в паренхиме печени, больших размерах или множественном поражении. В группе симультанных вмешательств среди пациентов, перенесших обширные резекции печени, снижается медиана безрецидивной выживаемости относительно больных, подвергшихся экономным резекциям на 9 месяцев. При этапном хирургическом

лечении объем резекции печени (обширная или экономная) не влияет на безрецидивную выживаемость и является одинаковой.

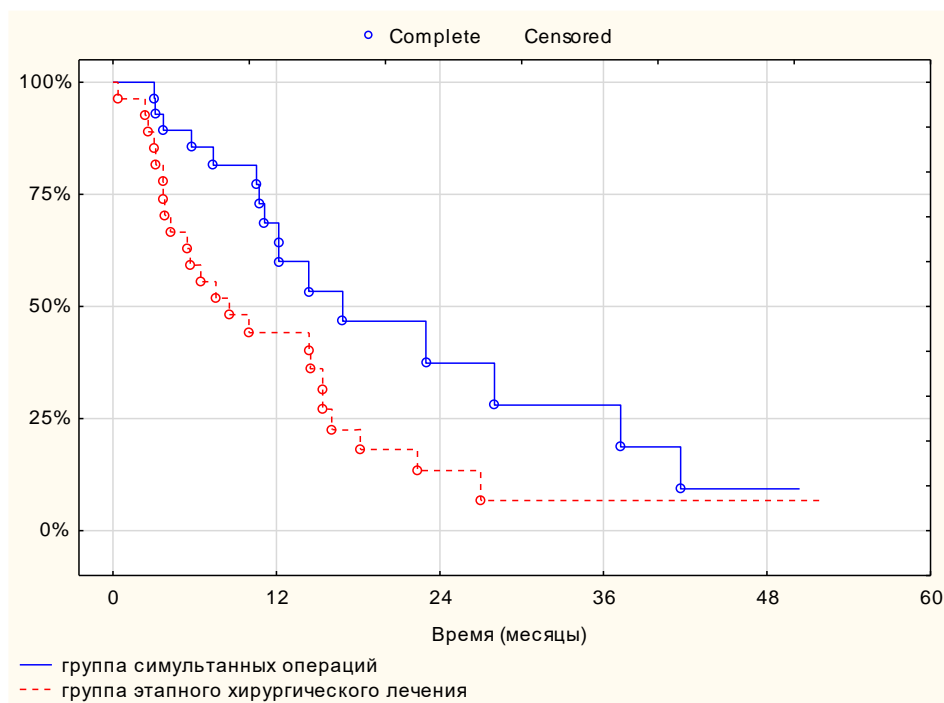


Рисунок 81 – Безрецидивная выживаемость больных КРР с синхронными метастазами в печени при обширных резекциях печени в группе симультанных операций и этапного хирургического лечения

Проведен анализ влияния осложнённого послеоперационного течения на безрецидивную выживаемость при симультанных операциях и этапном хирургическом лечении. Медиана безрецидивной выживаемости в группе симультанных операций при отсутствии в послеоперационном периоде осложнений составила 29 (13;40) месяцев и статистически значимо была больше в сравнении с медианой безрецидивной выживаемости при этапном хирургическом лечении – 8 (4;15) месяцев, $p=0,0005$ (Рисунок 82). Данный факт свидетельствует, что безрецидивная выживаемость определяется биологией опухоли. Несмотря на отсутствие осложнений в группе этапного хирургического лечения, безрецидивная выживаемость существенно ниже по сравнению с симультанными операциями.

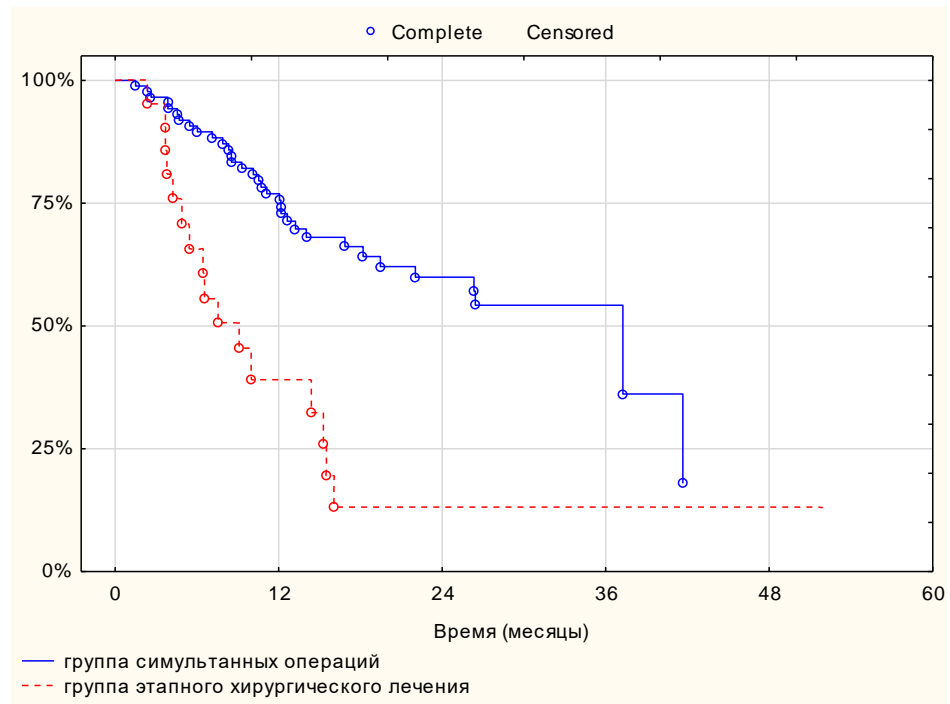


Рисунок 82 – Безрецидивная выживаемость больных КРР с синхронными метастазами в печени при отсутствии послеоперационных осложнений в группе симультанных операций и этапного хирургического лечения

Медиана безрецидивной выживаемости в группе симультанных операций при наличии в послеоперационном периоде осложнений составила 11(4;23) месяцев и статистически значимо не различалась с медианой безрецидивной выживаемости при этапном хирургическом лечении – 8 (3;17) месяцев, $p=0,14$ (Рисунок 83).

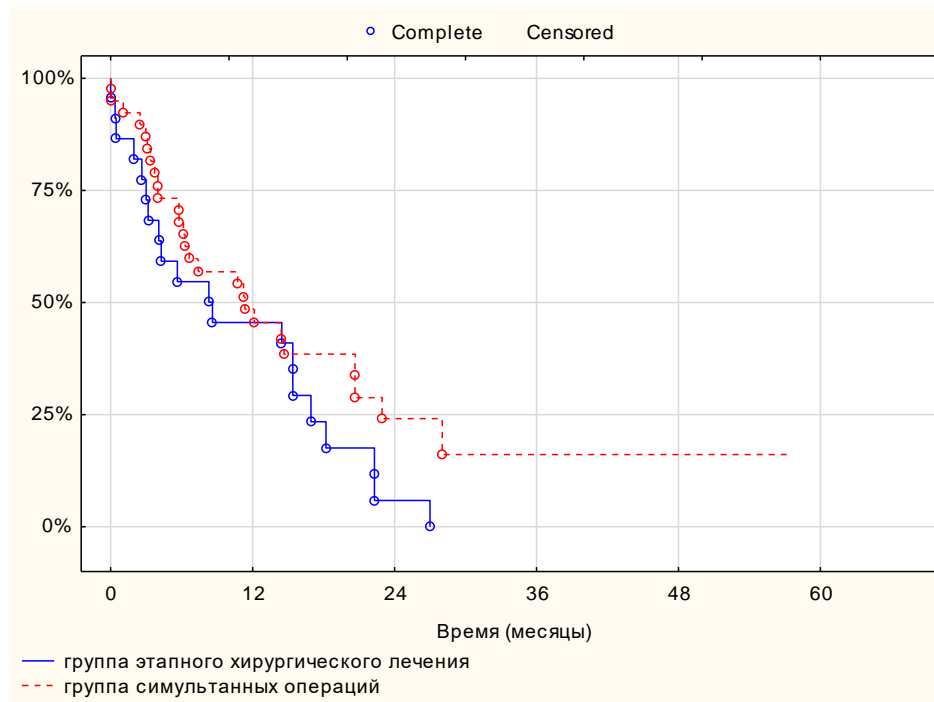


Рисунок 83 – Безрецидивная выживаемость больных КРР с синхронными метастазами в печени при наличии послеоперационных осложнений в группе симультанных операций и этапного хирургического лечения

Проведен дополнительный анализ влияния осложнений в послеоперационном периоде на продолжительность безрецидивного периода в группе симультанных операций.

Медиана безрецидивной выживаемости в группе симультанных операций при отсутствии в послеоперационном периоде осложнений составила 29 (13;40) месяцев и статистически значимо была больше в сравнении с медианой безрецидивной выживаемости при наличии осложнений – 11 (4;23) месяцев, $p=0,001$ (Рисунок 84). При наличии послеоперационных осложнений в группе симультанных операций у 25% больных в течение 4 месяцев развивается рецидив болезни, а при их отсутствии – в течение 13 месяцев. Медиана безрецидивной выживаемости в группе этапного хирургического лечения при отсутствии в послеоперационном периоде осложнений составила 8 (4;15) месяцев и была одинаковой в сравнении с медианой безрецидивной выживаемости при наличии осложнений – 8 (3;17) месяцев, $p=0,75$ (Рисунок 85). В группе этапного хирургического лечения у 75% больных при развитии осложнений рецидив

возникает в течение 17 месяцев, а без осложнений – в течение 15 месяцев, что демонстрирует тот факт, что не развившиеся осложнения определяют выживаемость больных, а биология опухоли. Тем не менее, наличие существенных различий безрецидивной выживаемости в группе симультанных операций при наличии осложнений диктует необходимость дальнейшего исследования этого вопроса.

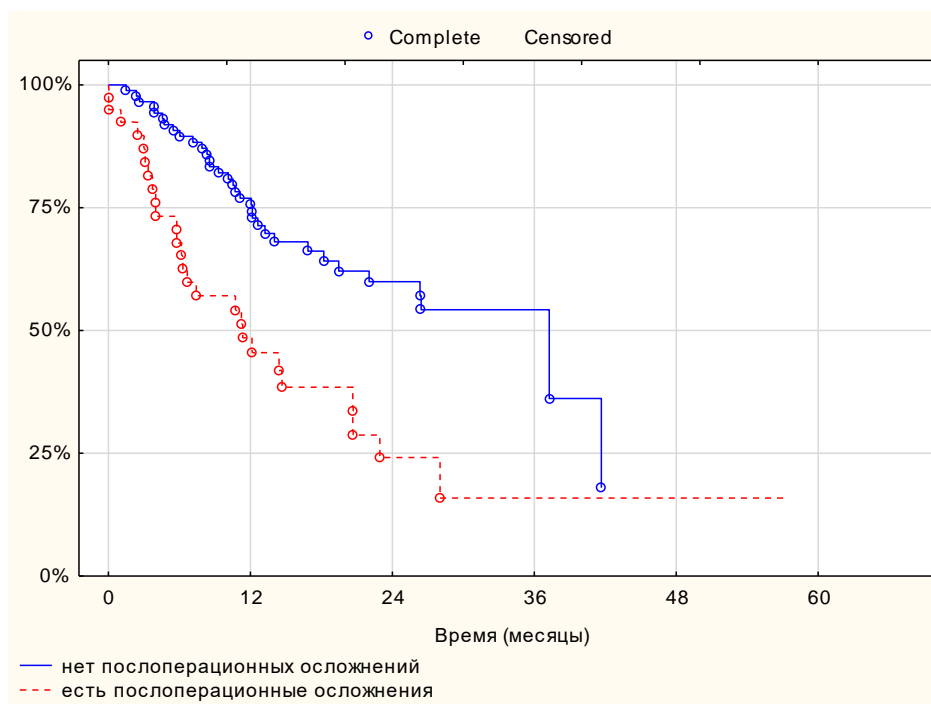


Рисунок 84 – Безрецидивная выживаемость больных КРР с синхронными метастазами в печени при наличии или отсутствии послеоперационных осложнений в группе симультанных операций

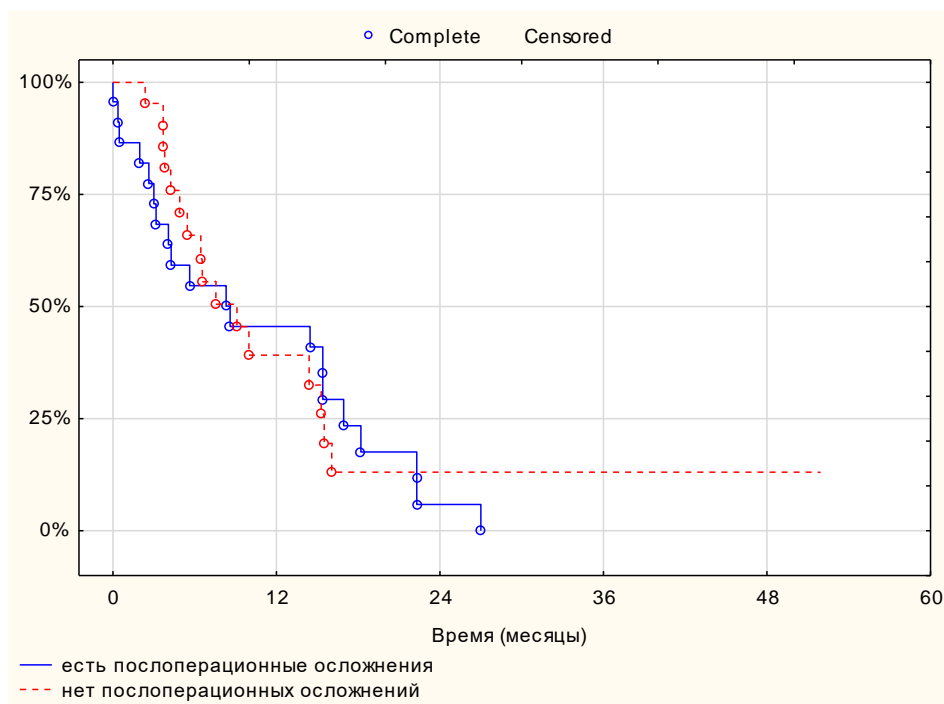


Рисунок 85 – Безрецидивная выживаемость больных КРР с синхронными метастазами в печени при наличии или отсутствия послеоперационных осложнений в группе этапного хирургического лечения

У больных с синхронными метастазами колоректального рака в печени при независимых факторах безрецидивной выживаемости рассчитана 1-летняя, 3-летняя, 5-летняя выживаемость при выполнении симультанных операций и этапном хирургическом лечении (Таблица 45). При 7 и менее метастатически пораженных регионарных лимфоузлах в группе симультанных операций 1-летняя безрецидивная выживаемость составила 70%, а в группе этапного хирургического лечения – 50%. Трех- и пятилетняя безрецидивная выживаемость наблюдается только в группе симультанных операций и составляет 29% и 14% соответственно. Медиана безрецидивной выживаемости наилучшая при выполнении симультанных операций по сравнению с этапным хирургическим лечением – 25 месяцев и 10 месяцев соответственно. При наличии более 7 регионарных лимфоузлов с метастазами 1-летняя безрецидивная выживаемость в группе симультанных операций и этапном хирургическом лечении одинаковая – 49% и 50% соответственно. Однако, в группе симультанных операций есть 3-летняя выживаемость – 35%, а при этапном хирургическом лечении 3-летней

безрецидивной выживаемости нет. Медианы безрецидивной выживаемости приблизительно равны и составляют при симультанных операциях 12 месяцев, а при этапном хирургическом лечении – 10 месяцев. Если число метастазов в печени 3 и менее, то в группе симультанных операций 1-летняя, 3-летняя и 5-летняя выживаемость составляет 69%, 37% и 27%, что существенно выше по сравнению с этапным хирургическим лечением, где 1-летняя и 3-летняя выживаемость составила 56% и 10% соответственно. Также медиана безрецидивной выживаемости практически вдвое больше в группе симультанных операций в сравнении с группой этапного хирургического лечения, составив 26 и 14 месяцев, соответственно. При наличии неблагоприятного фактора – более 3 метастазов в печени 1-летняя и 3-летняя безрецидивная выживаемость в группе симультанных операций составила 58% и 22%, соответственно, в то время как в группе этапного хирургического лечения была только однолетняя безрецидивная выживаемость, составившая 31%. Медиана безрецидивной выживаемости также отличается вдвое, составив в группе симультанных операций 14 месяцев, а в группе этапного хирургического лечения 6 месяцев. Таким образом, при выполнении этапного хирургического лечения в течение полугодия возникает рецидив болезни, что соответствует продолженному росту опухоли. Рассматривая хирургическую тактику как фактор безрецидивной выживаемости среди всех больных с синхронными метастазами колоректального рака в печени, выполнение симультанных операций сопровождается лучшей безрецидивной 1-летней, 3-летней и 5-летней выживаемостью, составившей 67%, 34%, 25% в сравнении с этапным хирургическим лечением, при котором достигнута лишь 1-летняя и 3-летняя выживаемость, составившая 43% и 5% соответственно. Медиана безрецидивной выживаемости выше в 3 раза в группе симультанных операций по сравнению с группой этапного хирургического лечения и составляет 22 и 8 месяцев соответственно. При отсутствии послеоперационных осложнений безрецидивная 1-летняя, 3-летняя и 5-летняя выживаемость лучше в группе симультанных операций и составляет 76%, 36%, и 18% соответственно, в сравнении с группой этапного хирургического лечения, где аналогичные показатели составили 39%,

13% и 13% соответственно. Медиана безрецидивной выживаемости более чем в 3 раза выше в группе симультанных операций по сравнению с группой этапного хирургического лечения и составила 29 и 8 месяцев соответственно. В случае развития послеоперационных осложнений, являющихся неблагоприятным фактором, показатели безрецидивной выживаемости в группе симультанных операций существенно не отличаются от таковых в группе этапного хирургического лечения, $p=0,13$

Таблица 45 – Безрецидивная выживаемость больных с синхронными метастазами КРР в печени в группе симультанных операций и этапного хирургического лечения в зависимости от независимых факторов прогноза

Фактор	Безрецидивная выживаемость (%)				p
	1-лет	3-лет	5-лет	Медиана (месяцы)	
Число лимфоузлов с мтс 7 и менее: Симультанные вмешательства Этапные операции	70±5 50±9	29±12 0	14±11 0	25 10	0,0002
Число лимфоузлов с мтс более 7: Симультанные вмешательства Этапные операции	49±11 50±10	35±11 -	н д -	12 10	0,02
Число мтс в печени 3 и менее: Симультанные вмешательства Этапные операции	69±4 56±11	37±9 10±8	27±10 н д	26 14	0,01
Число мтс в печени более 3: Симультанные вмешательства Этапные операции	58±11 31±9	22±10 -	н д -	14 6	0,04
Хирургическая тактика: Симультанные вмешательства Этапные операции	67±4 43±7	34±8 5±4	25±9 н д	22 8	0,0008

Без осложнений:					
Симультанные вмешательства	76±5	36±15	18±15	29	0,005
Этапные операции	39±11	13±8	13±8	8	
Наличие осложнений:					
Симультанные вмешательства	48±8	16±8	16±8	11	0,13
Этапные операции	41±10	-	-	8	

6.3 Общая выживаемость больных с синхронными метастазами колоректального рака в печени

Выполнен анализ общей выживаемости среди больных с синхронными метастазами колоректального рака в печени. Медиана общей выживаемости у больных с синхронными метастазами колоректального рака в печени составила 41 (26;н|д) месяц. С целью определения факторов, влияющих на общую выживаемость среди всех больных с синхронными метастазами колоректального рака в печени, проведен однофакторный и многофакторный Соx-регрессионный анализ (Таблица 46). При однофакторном анализе возраст, пол (мужской, женский), локализация опухоли (в ободочной, прямой кишке), глубина инвазии опухолью стенки кишки (Т1-2, Т3-4), размер наибольшего метастаза в печени ($\leq 2,1$ см, $> 2,1$ см), уровень РЭА, характер резекции толстой кишки, объем резекции печени (экономные, обширные), объем кровопотери, расстояние от метастаза до края резекции печени, приём Прингла, радикальность резекции печени (R0, R1), наличие послеоперационных осложнений, ответ опухоли на неoadьювантную химиотерапию не влияли на общую выживаемость.

Таблица 46 – Факторы, влияющие на общую выживаемость

Показатели	Значения n=173 ОР(ДИ 95%)	р
Возраст Медиана (Квартили) (min-max)	0,99 (0,96-1,02)	0,4
Пол Мужской Женский	0,7(0,5-1,6)	0,7
Локализация опухоли Ободочная кишка Прямая кишка	0,72(0,38-1,4)	0,3
T	0,45(0,1-3,2)	0,4

1-2 3-4		
N 0 +	0,43 (0,17-1,1)	0,07
Число метастатически пораженных регионарных лимфоузлов	1,03(1,007-1,07)	0,017
Размер наибольшего метастаза в печени (см)	1,1(0,94-1,2)	0,26
Размер наибольшего метастаза в печени (см) <5 ≥5	1,9(0,93-3,7)	0,077
Размер наибольшего метастаза в печени (см) ≤2,1 >2,1	1,3(0,7-2,3)	0,45
Число очагов в печени	1,15(1,08-1,23)	0,00005
Число метастазов Солидарный Единичные Множественные	2,1(1,4-3,1)	0,003
Поражение долей печени Правая Левая Билобарное	1,56(1,001-2,4)	0,04
РЭА нг/мл	0,99(0,99-1,001)	0,6
СА-19,9 Ед/мл	1,002(1,001-1,004)	0,00001
Объём резекции печени Экономные Обширные	1,6(0,86-2,9)	0,13
Характер резекции кишки Правая половина ободочной кишки Левая половина ободочной кишки Прямая кишка	1,18(0,83-1,67)	0,3
Хирургическая тактика Симультанные	1,8(0,95-3,3)	0,068

Этапные		
Кровопотеря (мл)	1,0003(0,99-1,0007)	0,15
Пережатие связки		
Нет	1,1(0,55-2,1)	0,8
Да		
Продолжительность	1,008(0,99-1,02)	0,19
Завершенное комбинированное лечение	1,2(1,1-1,4)	
Симультанная операция		0,01
Этапное хирургическое лечение		
Ответ опухоли на неoadъювантную химиотерапию	2,3(0,86-5,8)	0,095
Частичный		
Стабилизация		
Прогрессирование		
Послеоперационные осложнения	1,7(0,9-3)	0,1
Есть		
Нет		
Расстояние до края резекции печени	0,7(0,44-1,2)	0,2
Радикальность резекции печени		
R0	1,006(0,4-2,4)	0,9
R1		
Время до начала адъювантной химиотерапии	0,95(0,68-1,3)	0,79

В связи с тем, что при Cox-регрессионном анализе поражение регионарных лимфоузлов (N0, N+) близко к статистической разнице по влиянию на общую выживаемость, проведен расчет общей выживаемости в зависимости от поражения регионарных лимфоузлов. При отсутствии метастазов в регионарных лимфоузлах рака прямой/ободочной кишки (N0) риск гибели пациентов от прогрессирования болезни на 57% ниже в сравнении с больными, у которых имеются метастазы (N+), ОР 0,43 (ДИ 95%:0,17-1,1), $p=0,07$. Медиана общей выживаемости при поражении регионарных лимфоузлов меньше в сравнении с таковой при отсутствии поражения регионарных лимфоузлов и составила $n|д$ (26; $n|д$) месяцев и 41 (24; $n|д$) месяц, соответственно, и близка к статистической разнице, $p=0,059$ (Рисунок 86). Стоит

отметить, что у четверти больных при поражении регионарных лимфоузлов и без поражения наблюдаются примерно одинаковые сроки общей выживаемости 26 и 24 месяцев соответственно. Медиана в группе без поражения регионарных лимфоузлов не достигнута, в то время как при поражении она составила 41 месяц. Анализ числа лимфоузлов кишки с метастазами показал влияние этого фактора на общую выживаемость –ОР 1,03 (ДИ 95%: 1,007-1,07), $p=0,017$. Детальное рассмотрение выявило, что границей числа лимфоузлов с метастазами является 4 и менее пораженных лимфоузлов и более 4 лимфоузлов ОР 0,47 (ДИ 95%:0,25-0,87), $p=0,017$. Таким образом, при наличии 4 и менее пораженных регионарных лимфоузлов кишки с метастазами риск летального исхода в отдаленные сроки на 53% ниже по сравнению с поражением более 4. Медиана общей выживаемости при поражении 4 и менее лимфоузлов кишки с метастазами колоректального рака статистически значимо больше в сравнении с числом пораженных лимфоузлов более 4 и составила 41(30;44) месяц и 29 (15;43) месяцев соответственно, $p=0,017$ (Рисунок 87).

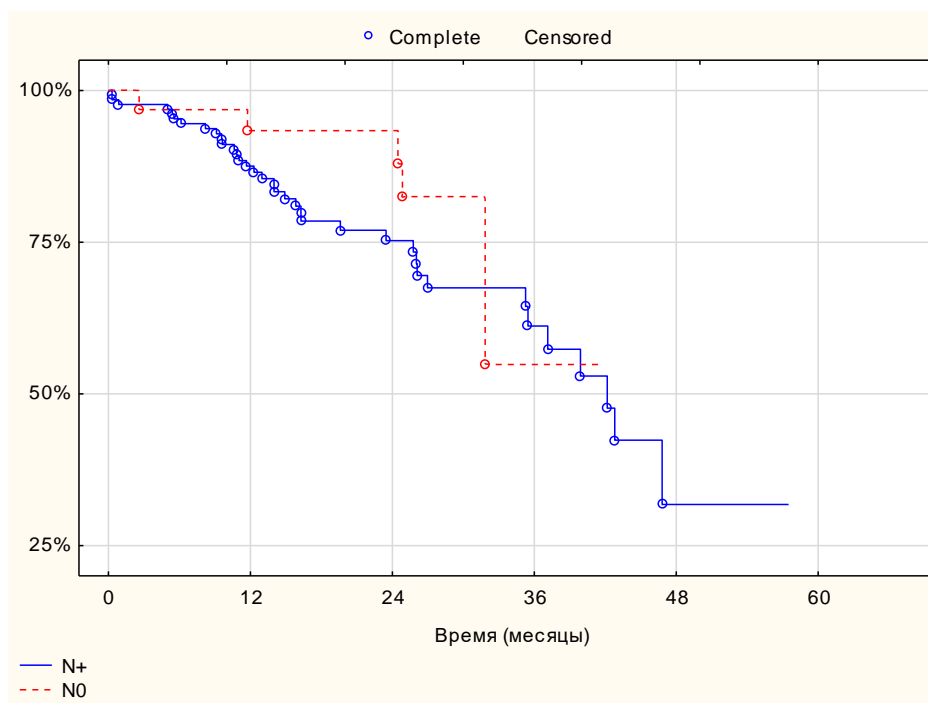


Рисунок 86 – Общая выживаемость больных КРР с синхронными метастазами в печени в зависимости от метастатического поражения регионарных лимфоузлов

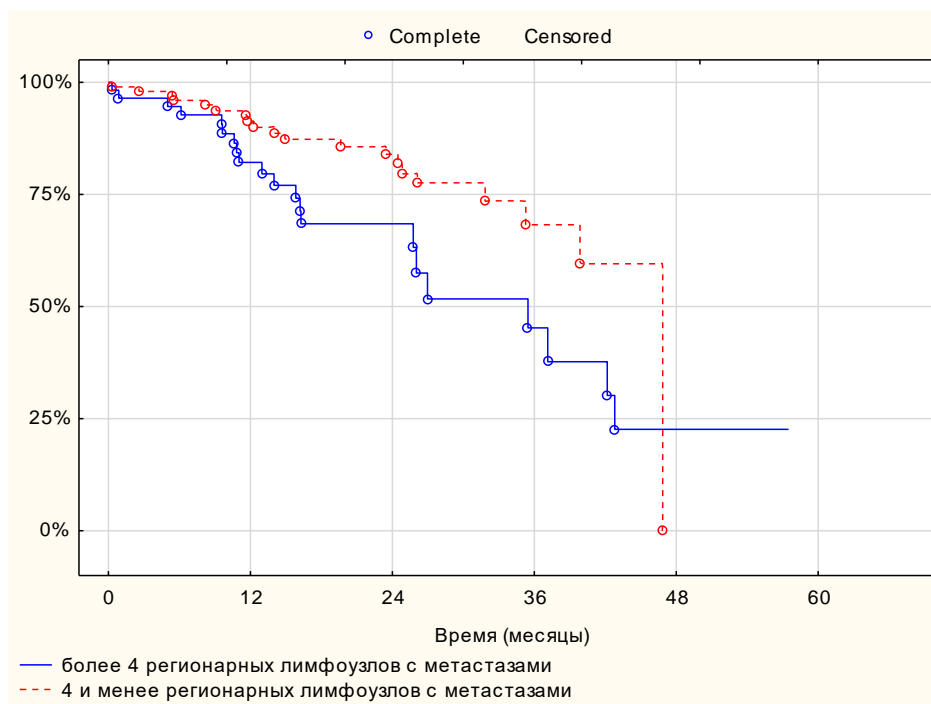


Рисунок 87 – Общая выживаемость больных КРР с синхронными метастазами в печени в зависимости от числа метастатически пораженных регионарных лимфоузлов

При увеличении числа метастазов в печени увеличивается риск возврата болезни и гибели пациентов – ОР 2,1 (ДИ 95%:1,4-3,1), $p=0,003$. Медиана общей выживаемости при солитарном метастазе в печени не достигнута (н|д) (35;н|д) месяца, при единичных метастазах – 42 (27;н|д) месяца и при множественных метастазах – 26 (13;38) месяцев, $p=0,008$ (Рисунок 88). У четверти больных при единичных метастазах летальный исход наблюдается в течение 27 месяцев. При множественных метастазах у половины больных летальный исход наблюдается в течение почти такого же времени – 26 месяцев. Также при множественных метастазах у четверти больных летальный исход отмечен в течение 13 месяцев.

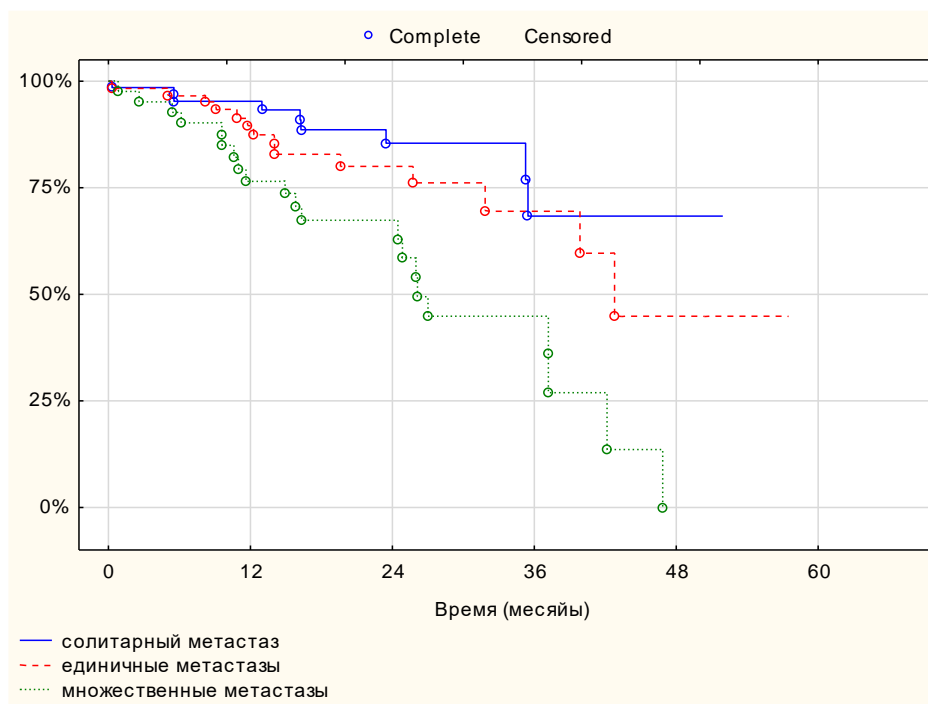


Рисунок 88 – Общая выживаемость больных КРР с синхронными метастазами в печени в зависимости от количества метастазов в печени

Сравнение общей выживаемости больных с солитарными метастазами и единичными с учетом множественного сравнения не выявило статистически значимых различий в выживаемости, $p=0,2$. Общая выживаемость у больных с единичными метастазами и множественными с учетом множественного сравнения статистически значимо различалась, $p=0,007$. Учитывая одинаковый прогноз общей выживаемости солитарных и единичных метастазов, для дальнейшего анализа данные подгруппы будут объединены в группу с 3-мя и менее метастазами в печени. Медиана общей выживаемости при 3 и менее метастазах в печени не достигнута (34;н|д), при более 3-х метастазах – 26 (13;38) месяцев, $p=0,0001$ (Рисунок 89). При множественных метастазах в печени в течение 13 месяцев у 25% больных наступает летальный исход, а при числе метастазов 3 и менее продолжительность жизни существенно больше и у 25% больных летальный исход наступает в течение 34 месяцев.

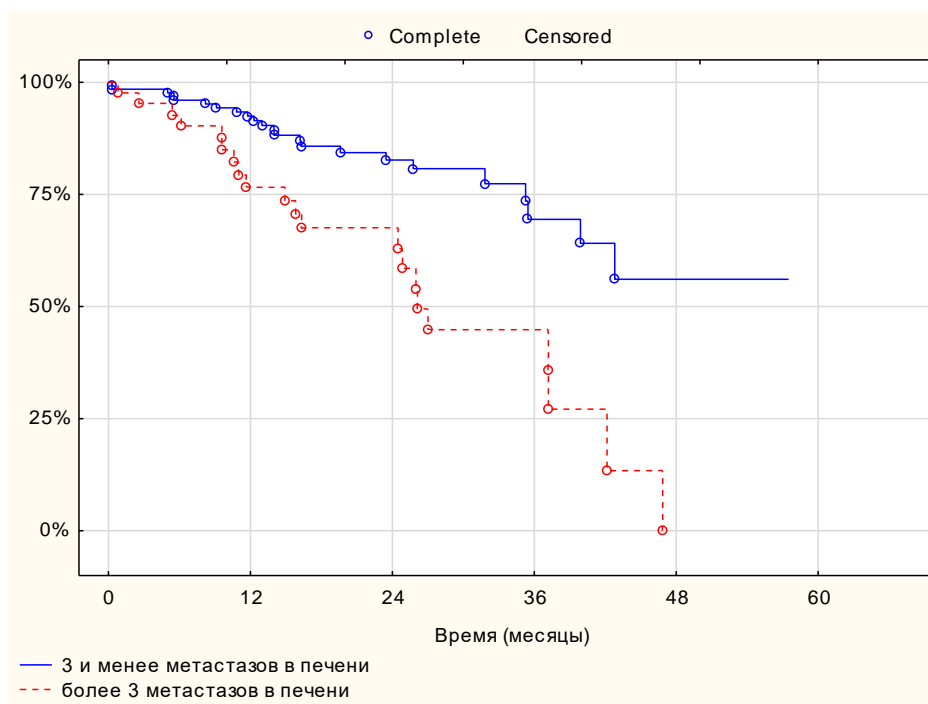


Рисунок 89 – Общая выживаемость больных КРР с синхронными метастазами в печени в зависимости от числа метастазов в печени

В связи с тем, что при Cox-регрессионном анализе размер наибольшего метастаза в печени ($< 5\text{ см}$, $\geq 5\text{ см}$) близок к статистической разнице по влиянию на общую выживаемость, проведен расчет общей выживаемости в зависимости от размера наибольшего метастаза в печени. При размере метастаза $\geq 5\text{ см}$ риск летального исхода в 1,9 раза выше по сравнению с больными, у которых размер наибольшего метастаза $< 5\text{ см}$, ОР 1,9 (ДИ 95%:0,9-3,7), $p=0,077$. Медиана общей выживаемости при наибольшем размере метастаза в печени $< 5\text{ см}$ выше (кривая выживаемости имеет лучший тренд) в сравнении с размером метастаза $\geq 5\text{ см}$ и составила 41 (26;н|д) месяц и не достигнута при размере $\geq 5\text{ см}$ (11;н|д). Различия близки к статистической разнице, $p=0,06$ (Рисунок 90). При размере наибольшего метастаза в печени $\geq 5\text{ см}$ у четверти больных летальный исход наступает в течение 11 месяцев, в то время как при размере метастаза $< 5\text{ см}$ у четверти больных общая выживаемость лучше и составляет 26 месяцев.

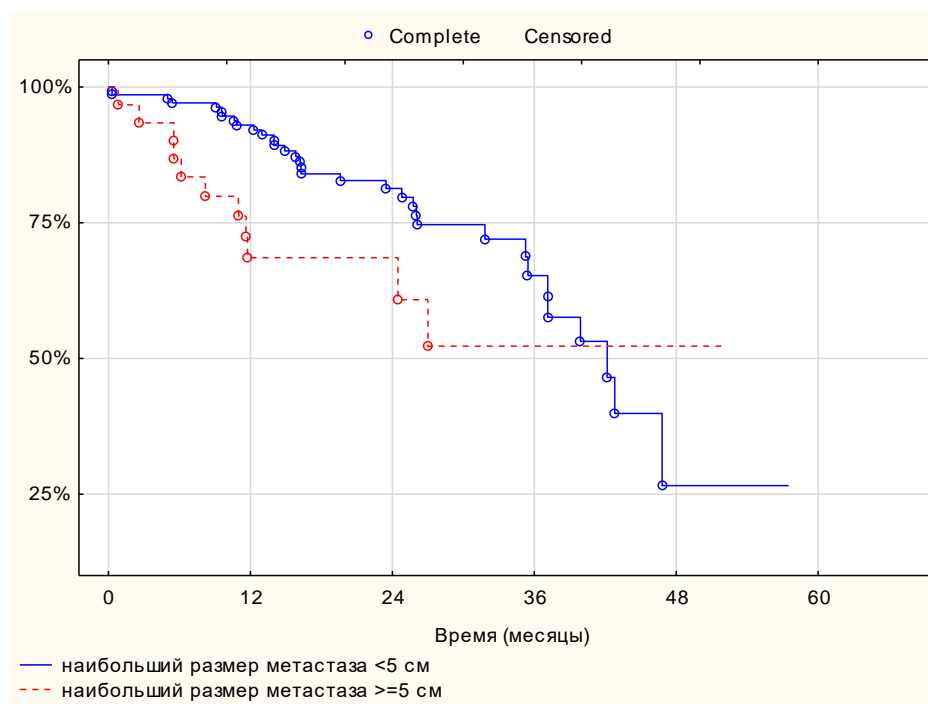


Рисунок 90 – Общая выживаемость больных КРР с синхронными метастазами в печени в зависимости от размера наибольшего метастаза в печени

При поражении долей печени (правая, левая, билобарное) ОР составило 1,56(ДИ 95%:1,001-2,4) и статистически значимо влияло на общую выживаемость, $p=0,04$. Медиана общей выживаемости при поражении правой доли печени составила 44(30;н|д) месяца, при поражении левой доли – не достигнута (9;н|д). При билобарном поражении – 37 (18;43) месяцев (Рисунок 91). В связи с тем, что прогноз общей выживаемости при поражении правой и левой долей печени одинаковый ($p=0,1$), то данные подгруппы будут объединены в группу монолобарное поражение (Рисунок 92). Медиана общей выживаемости при монолобарном и билобарном поражении составила 44(33;н|д) месяца и 37(18;43) месяцев, соответственно, $p=0,04$. При билобарном поражении у четверти больных летальный исход наступает в течение 18 месяцев, ещё у четверти больных – в течение 18-37 месяцев и ещё у 25% больных – в течение 37-43 месяцев. Монолобарное поражение относительно билобарного имеет лучший прогноз: у четверти больных летальный исход наступает в течение 33 месяцев и у половины – в течение 44 месяцев.

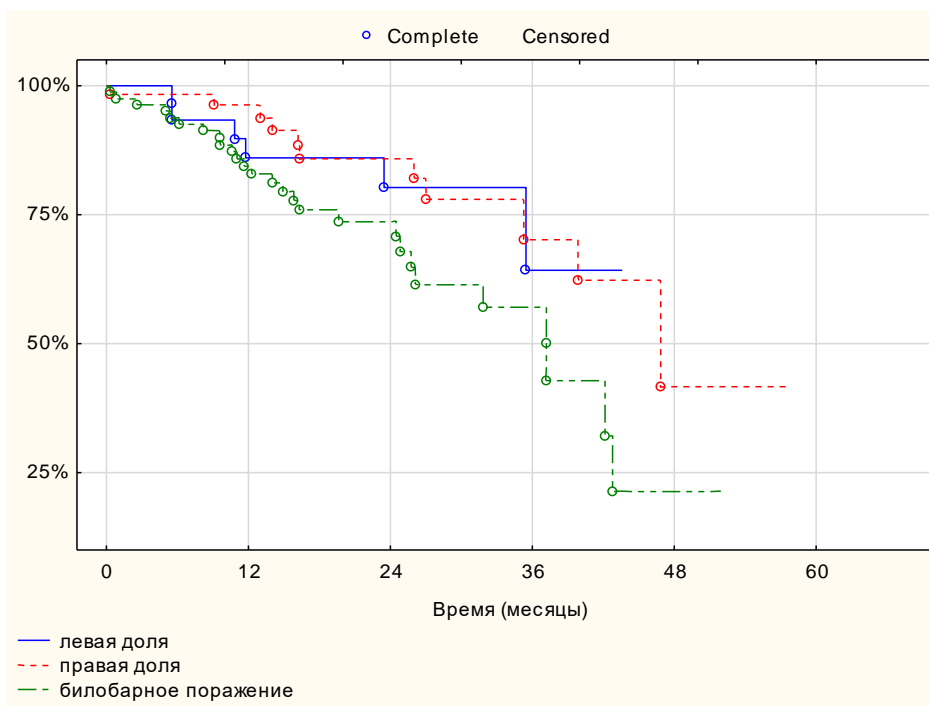


Рисунок 91 – Общая выживаемость больных КРР с синхронными метастазами в печени в зависимости от поражения долей печени

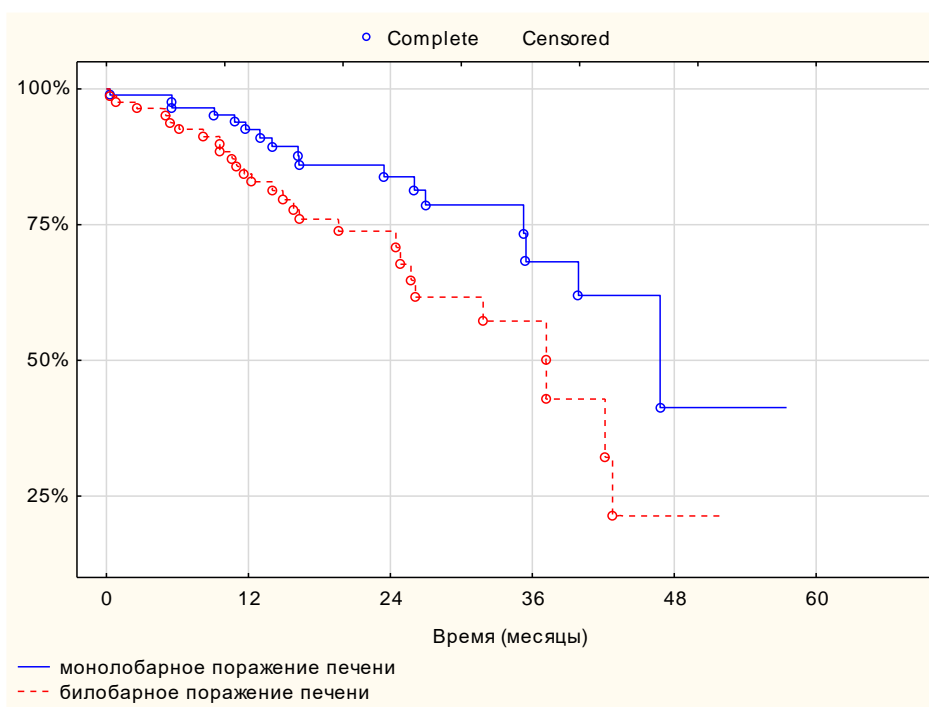


Рисунок 92 – Общая выживаемость больных КРР с синхронными метастазами в печени в зависимости от поражения долей печени

Возрастание уровня онкомаркера СА-19,9 увеличивает риск летального исхода –ОР 1,002 (ДИ 95%:1,001-1,004), $p=0,00001$. Медиана общей выживаемости при

референтных значениях СА-19,9 и выше референтных значений составила: не достигнута (29;н|д) и 26(12;38) месяцев соответственно, $p=0,0009$ (Рисунок 93). При референтных значениях СА-19,9 у 25% больных летальный исход наступает в течение 29 месяцев, в то время как при значениях СА-19,9 выше нормы – в течение года и у 50% больных в течение 26 месяцев, что меньше на 25% по сравнению с нормальными значениями СА-19,9.

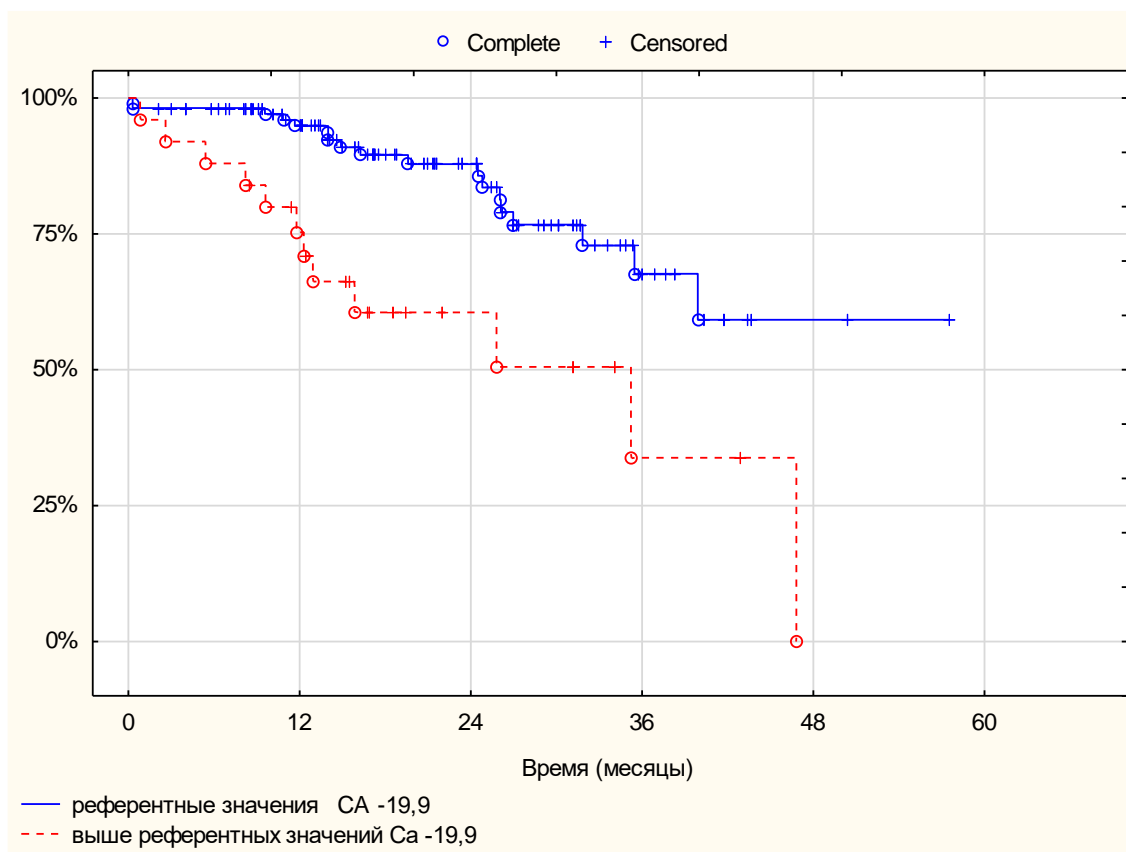


Рисунок 93 – Общая выживаемость больных КРР с синхронными метастазами в печени в зависимости от уровня СА-19,9

В связи с тем, что при Cox-регрессионном анализе вид хирургической тактики (симультанные операции, этапное хирургическое лечение) по влиянию на общую выживаемость близок к статистической разнице, проведен расчет общей выживаемости в зависимости от вида хирургической тактики. При этапном хирургическом лечении риск летального исхода был 1,8 раза выше в сравнении с больными, у которых выполнена симультанная операция, ОР 1,8 (ДИ 95%:0,95-3,3), $p=0,068$. Медиана общей выживаемости при этапном хирургическом лечении

оказалась меньше в сравнении с симультанными операциями и составила 33 (16;46) месяца и 40 (28;n|д) месяцев, соответственно, что близко к статистической разнице, $p=0,02$ (Рисунок 94). Стоит дополнительно отметить, что в промежутке до 40 месяцев общая выживаемость при симультанных операциях статистически значимо была лучше по сравнению с этапным хирургическим лечением (Cox F-test, $p=0,002$). Только 25% больных в группе этапного хирургического лечения переживают 46 месяцев, в то время как в группе симультанных операций 50% больных переживают 40 месяцев. Таким образом, общая выживаемость лучше на протяжении 40 месяцев на 25% больных в группе симультанных операций в сравнении с группой этапного хирургического лечения.

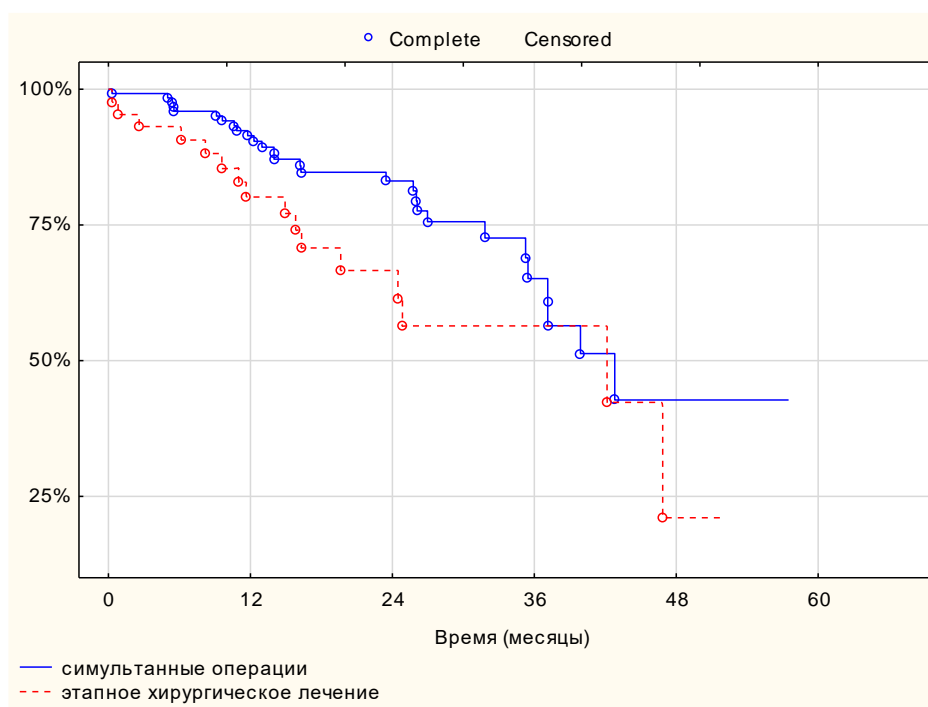


Рисунок 94 – Общая выживаемость больных КРР с синхронными метастазами в печени в зависимости от вида хирургической тактики

Учитывая тот факт, что химиотерапия играет важную роль в комбинированном лечении, была проанализирована общая выживаемость в зависимости от ответа опухоли на проводимую неoadьювантную химиотерапию в группе этапного хирургического лечения ($n=35$ из 44) несмотря на отсутствие влияния её на общую выживаемость при Cox-регрессионном анализе.

Медиану общей выживаемости при частичном ответе опухоли рассчитать невозможно в связи с тем, что летальный исход наступил только у 1 человека. При стабилизации медиана общей выживаемости составила 22(16;н|д) месяца и при прогрессировании в настоящий момент её рассчитать невозможно из-за малого числа завершённых случаев (Рисунок 95).

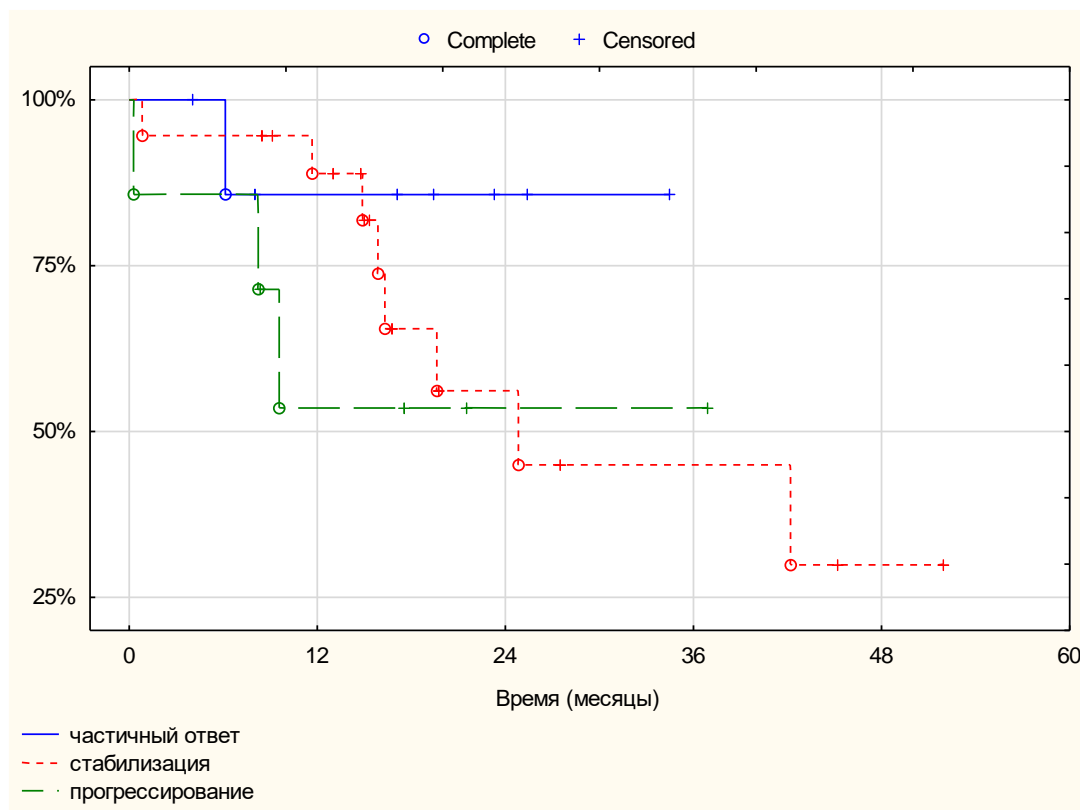


Рисунок 95 – Общая выживаемость больных КРР с синхронными метастазами в печени в зависимости от ответа опухоли на неoadьювантную химиотерапию в группе этапного хирургического лечения

При частичном ответе опухоли 1-летняя выживаемость составила $85\pm 13\%$, 2-летняя - $85\pm 13\%$, 3-летняя - $85\pm 13\%$. При стабилизации заболевания 1-летняя общая выживаемость составила $89\pm 7\%$, 2-летняя - $45\pm 12\%$, 3-летняя $30\pm 16\%$. При прогрессировании 1- и 2-летняя общая выживаемость составила $55\pm 20\%$. С учетом множественного сравнения статистической разницы в общей выживаемости между пациентами с ответом метастазов и их стабилизацией нет, $p=0,04$. Таким образом, ответ опухоли и стабилизация будут объединены в группу «контроль метастазов». Медиана общей выживаемости при контроле метастазов составила 30 (16;н|д)

месяцев, и несмотря на то, что тренд кривой выживаемости был выше кривой при прогрессировании, статистической разницы не получено, $p=0,4$ (Рисунок 96).

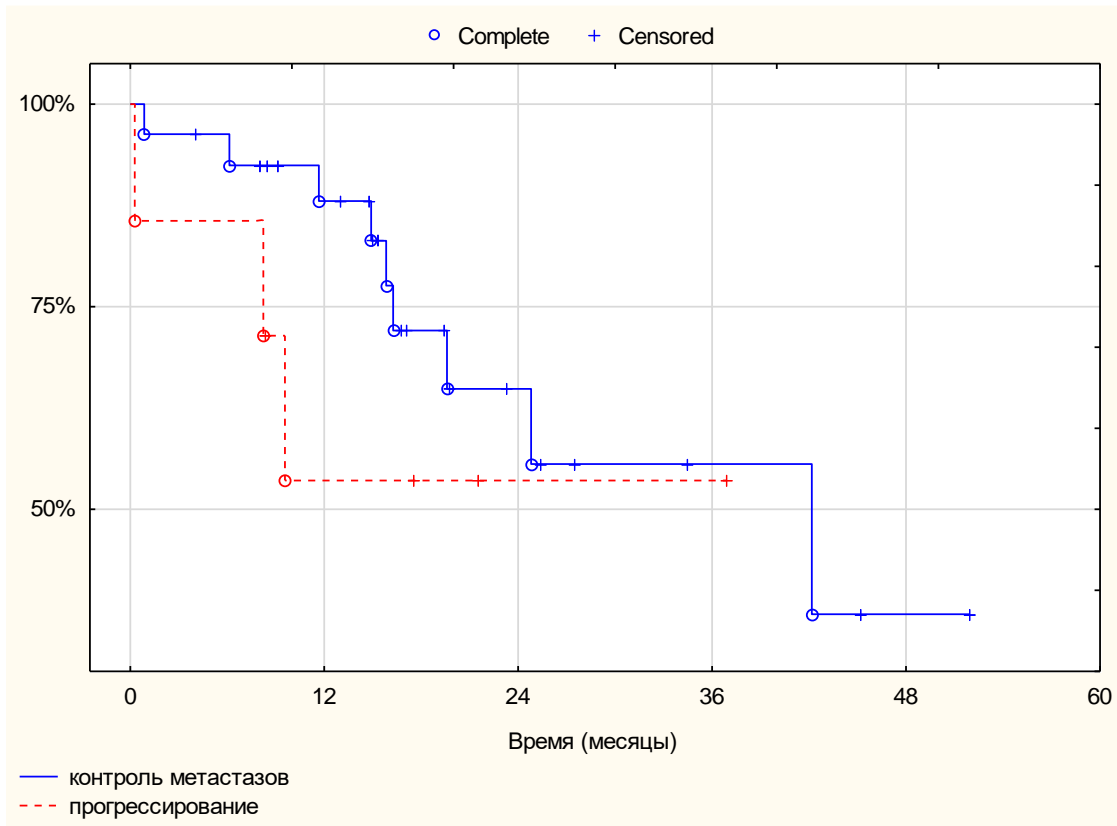


Рисунок 96 – Общая выживаемость больных КРР с синхронными метастазами в печени в зависимости от ответа опухоли

Проведен анализ влияния неоадьювантной и адьювантной химиотерапии на общую выживаемость. В группе симультанных операций проводилась только адьювантная химиотерапия, что соответствует группе адьювантной химиотерапии. В группе этапного хирургического лечения рассмотрены три группы: 1) группа, в которой проводилась химиотерапия и достигнут контроль метастазов, 2) группа, в

которой проводилась химиотерапия, но развилось прогрессирование, 3) группа, в которой не проводилась неoadъювантная химиотерапия (Рисунок 97).

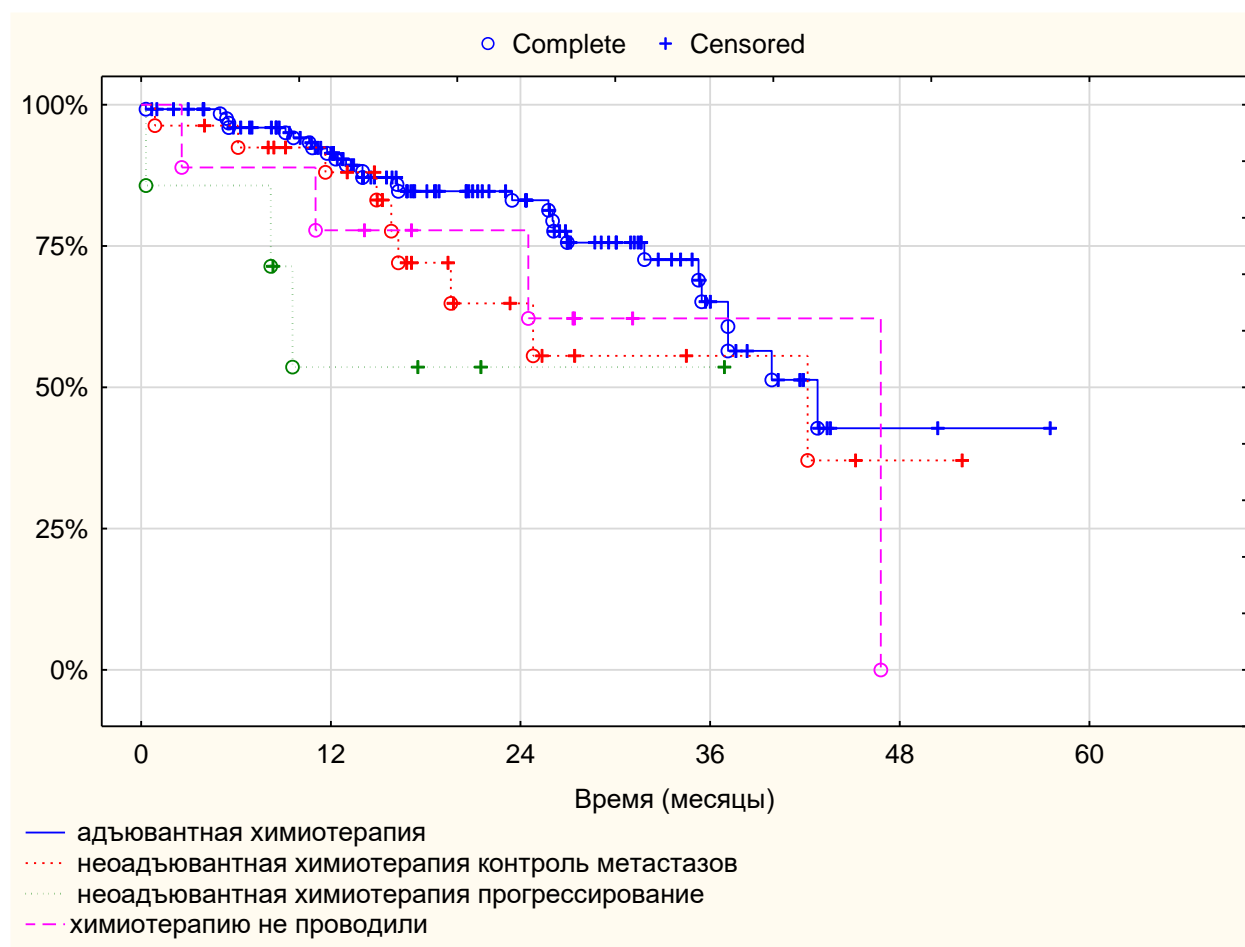


Рисунок 97 – Общая выживаемость больных КРР с синхронными метастазами в печени в зависимости от проведения неoadъювантной и адъювантной химиотерапии

Медиана общей выживаемости в группе симультанных операций с адъювантной химиотерапией составила 40 (28;н|д) месяцев, в группе этапного хирургического лечения при контроле метастазов – 30 (16;н|д) месяцев, в группе этапного хирургического лечения и прогрессировании на фоне неoadъювантной химиотерапии медиана не достигнута (1-летняя и 3-летняя общая выживаемость $53 \pm 20\%$), в группе этапного хирургического лечения без проведения неoadъювантной химиотерапии – 29 (13;38) месяцев. Прогноз общей выживаемости при этапном хирургическом лечении между группами с неoadъювантной химиотерапией и контролем метастазов и без проведения

неoadьювантной химиотерапии одинаковой, $p=0,3$. Несмотря на существенно более низкую безрецидивную выживаемость при этапном хирургическом лечении с прогрессированием на фоне химиотерапии по сравнению с группами без неoadьювантной химиотерапии и контроле метастазов при её проведении, статистической разницы в общей выживаемости не получено, $df=2$, $p=0,4$. Общая выживаемость при проведении адьювантной химиотерапии в группе симультанных операций в сравнении с другими группами, статистически не различалась (с учетом эффекта множественного сравнения), $df = 3$, $p = 0,06$.

Несмотря на то, что время от операции до начала адьювантной химиотерапии при Cox-регрессионном анализе не влияло на общую выживаемость, было проведено деление на 2 группы: до 2 месяцев и после 2-х месяцев от операции. Считается, что проведение адьювантной химиотерапии не влияет на выживаемость, если она проводилась спустя 2 месяца после операции. Медиана общей выживаемости при начале адьювантной химиотерапии в сроки более 2 месяцев составила 22 (8;n|д) месяца и тренд кривой ниже в сравнении с началом адьювантной химиотерапии до 2 месяцев, однако статистической разницы между группами нет, $p=0,16$. При настоящей прослеженности подсчитать медиану и квартили невозможно и требуется более длительное наблюдение (Рисунок 98). Общая выживаемость в группе с началом химиотерапии в течение 2 месяцев от момента операции составила: 1-летняя – $83\pm 7\%$, 3-летняя – $76\pm 5\%$, 5-летняя – $76\pm 5\%$, если химиотерапию начинали в сроки более 2 месяцев, то 1-летняя выживаемость составила $74\pm 11\%$, 3-летняя – $50\pm 21\%$, 5-летняя – $50\pm 21\%$.

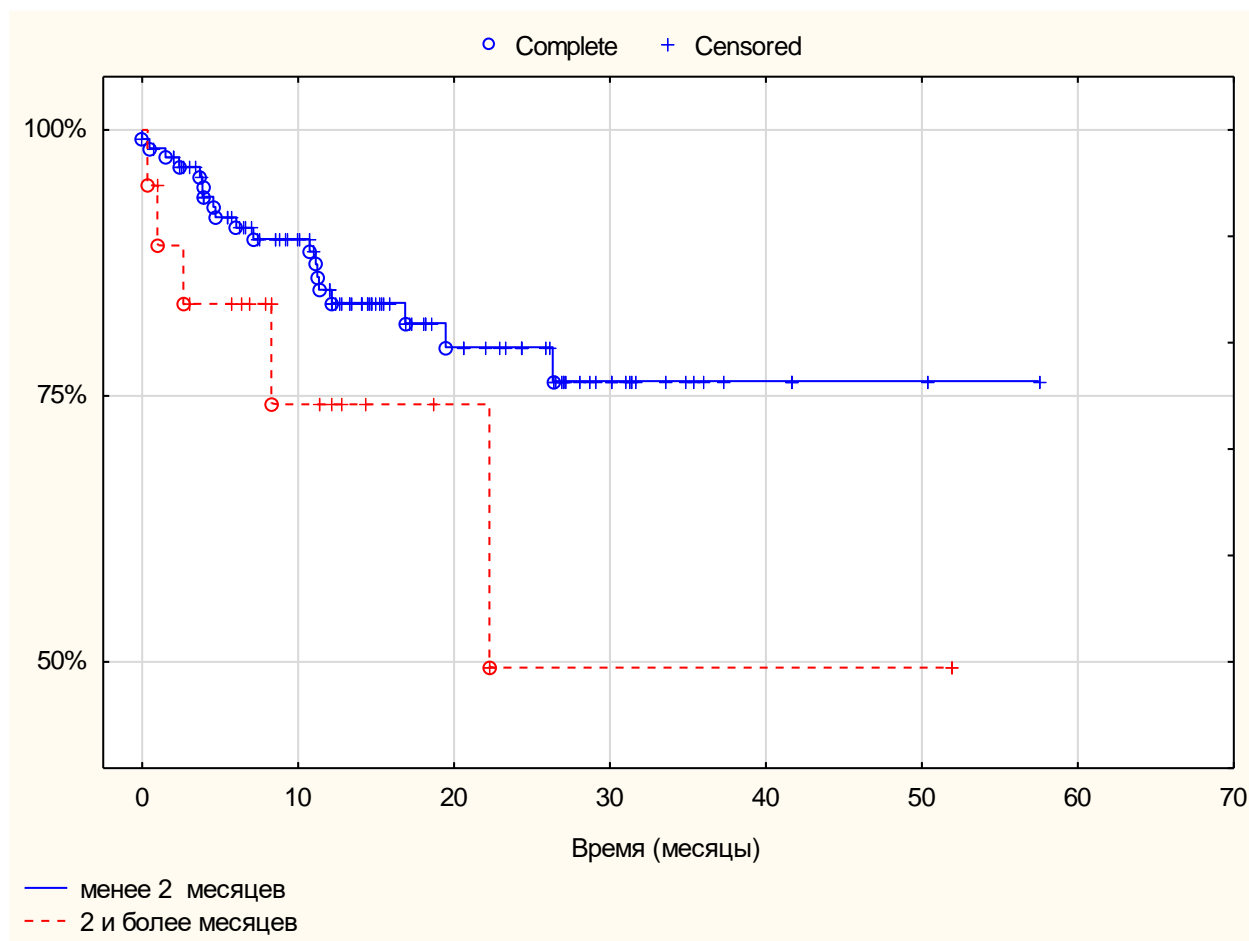


Рисунок 98 – Общая выживаемость больных КРР с синхронными метастазами в печени в зависимости от сроков начала адъювантной химиотерапии

Проведен анализ влияния завершенности комбинированного лечения на общую выживаемость. Согласно дизайну исследования, в группе симультанных операций адъювантную химиотерапию провели 117/129 (91%) больным, а в группе этапного хирургического лечения периоперационную химиотерапию полностью провели 29/44 (66%) пациентам. Медиана общей выживаемости при проведении адъювантной химиотерапии составила 40 (28; н|д) месяцев и статистически значимо была больше по сравнению с периоперационной химиотерапией – 29 (15; н|д) месяцев, $p=0,05$. (Рисунок 99).

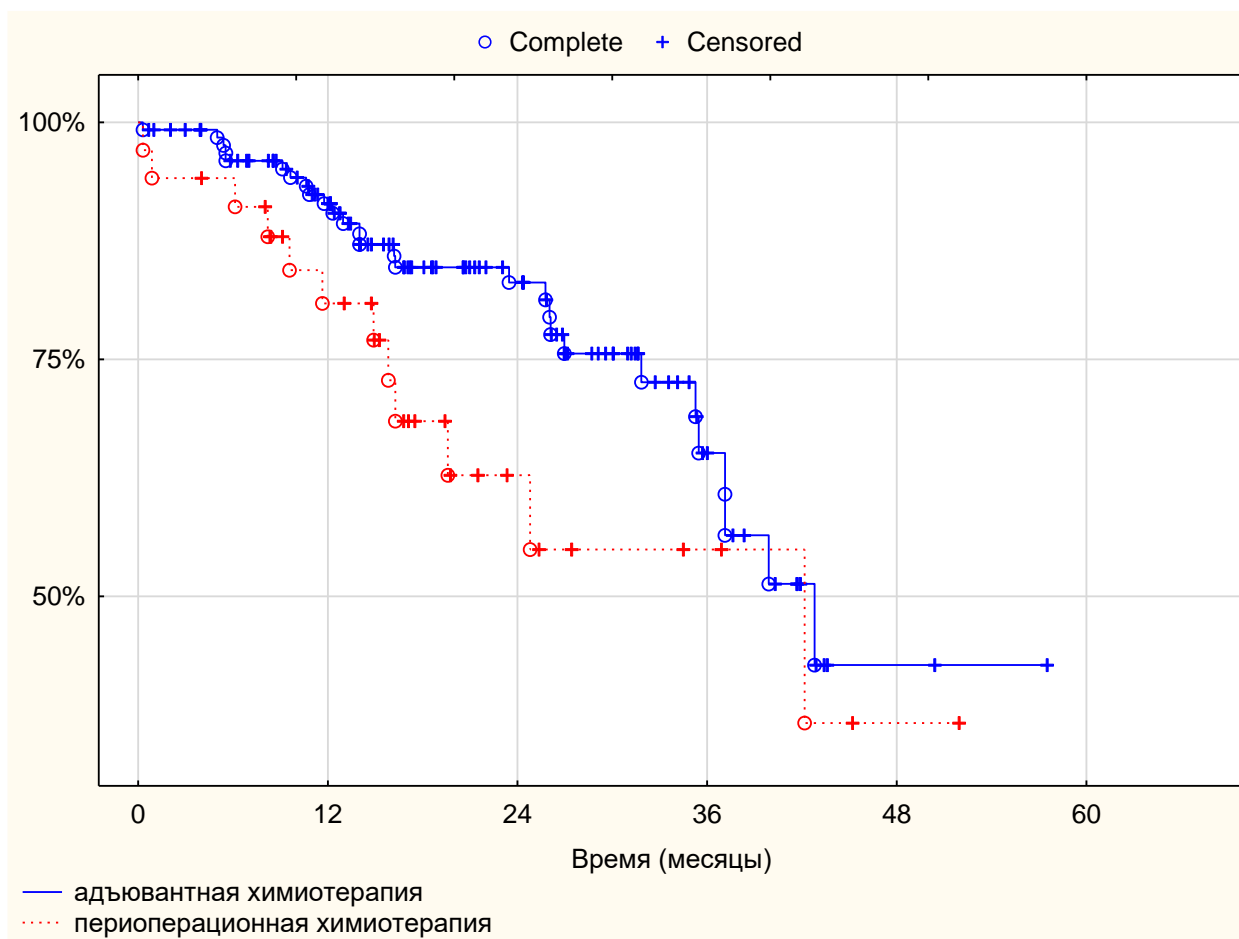


Рисунок 99 – Общая выживаемость больных КРР с синхронными метастазами в печени в зависимости от завершенности комбинированного лечения

Проведен многофакторный анализ для выявления независимых прогностических факторов общей выживаемости (Таблица 47). Следующие факторы являются независимыми: поражение регионарных лимфоузлов (4 и менее и более 4), число метастазов в печени (3 и менее, более 3), размер наибольшего метастаза в печени (см) (<5 , ≥ 5), уровень СА-19,9 Ед/мл (норма, патология). У больных с синхронными метастазами колоректального рака в печени для независимых факторов общей выживаемости рассчитана 1-летняя, 3-летняя, 5-летняя выживаемость (Таблица 48).

Таблица 47 – Многофакторный анализ общей выживаемости

Показатели	Значения n=173 ОР(ДИ 95%)	p
N 4 и менее Более 4	0,53 (0,28-0,99)	0,046
Число метастазов 3 и менее Более 3	2,1(1-4,3)	0,049
Размер наибольшего метастаза в печени (см) <5 ≥5	2,1(0,98-4,3)	0,055
СА-19,9 Ед/мл норма выше нормы	3,1 (1,4-6,8)	0,005

Однолетняя общая выживаемость при всех независимых относительно благоприятных факторах составляет более 90%. При неблагоприятных факторах однолетняя общая выживаемость колеблется от 69% (при размере метастаза ≥ 5 см) до 80% (число регионарных лимфоузлов толстой кишки более 4). Трехлетняя общая выживаемость при относительно благоприятных факторах составила: при нормальном уровне СА-19,9 и числе регионарных лимфоузлов толстой кишки 4 и менее – 68%, при числе метастазов в печени 3 и менее – 69% и 65% при размере метастаза ≥ 5 см. В случае неблагоприятных факторов при уровне СА-19,9 выше нормы – 34%, числе метастазов в печени более 3 – 36%, числе регионарных лимфоузлов толстой кишки более 4 – 38% и наилучший результат общей трехлетней выживаемости при размере метастаза ≥ 5 см – 52%. Общая пятилетняя выживаемость при 3 и менее метастазах в печени – 56% и при нормальном уровне СА-19,9 – 59%. В указанных группах больных медиана не достигнута. Если размер метастазов в печени 5 см и менее общая пятилетняя выживаемость составляет 27%.

В случае неблагоприятных факторов общая пятилетняя выживаемость наблюдается только у больных при более 4 метастатически пораженных регионарных лимфоузлах – 23%, у больных с числом метастазов в печени более 3 и уровнем СА-19,9 выше нормы 5-летней выживаемости нет.

Таблица 48 – Общая выживаемость больных с синхронными метастазами КРР в печени в корреляции с независимыми факторами

Факторы	Общая выживаемость (%)				p
	1-лет	3-лет	5-лет	Медиана (месяцы)	
Число регионарных лимфоузлов с мтс: 4 и менее более 4	91±3	68±8	23±11	41	0,046
	80±5	38±11	0	29	
Число мтс в печени: 3 и менее более 3	93±2	69±7	56±10	н д	0,049
	77±7	36±11	0	26	
Размер наибольшего метастаза в печени (см): <5 ≥5	92±2	65±7	27±13	41	0,055
	69±9	52±12	н д	н д	
СА-19,9 Ед/мл: Норма выше нормы	95±2	68±7	59±10	н д	0,005
	71±9	34±16	0	26	

В группах больных, где число метастазов в регионарных лимфоузлах 4 и менее и размер метастазов в печени менее 5см требуется большая прослеженность с целью уточнения 5-летней выживаемости. Наибольшая медиана общей выживаемости наблюдается в группе с 4 и менее лимфоузлами и размере метастаза в печени 5см и менее по 41 месяцу, в других случаях медиана не достигнута и требуется больший срок прослеженности. При неблагоприятных факторах медиана общей выживаемости у больных с числом метастазов в печени более 3 и уровнем маркера СА-19,9 выше нормы составила 26 месяцев, а при числе метастатически пораженных регионарных лимфоузлов более 4-29 месяцев. В других случаях, где не достигнута медиана, требуется большее время прослеженности.

6.4 Общая выживаемость больных при симультанных операциях и этапном хирургическом лечении в зависимости от прогностических факторов

Для объективной оценки общей выживаемости при симультанной операции и этапном хирургическом лечении сравнительный анализ проведен по выявленным прогностическим факторам в группах сравнения.

Проведен анализ общей выживаемости больных в зависимости от числа пораженных регионарных лимфоузлов опухоли толстой кишки (4 и менее, более 4). Медиана общей выживаемости в группе симультанных операций при 4 и менее пораженных регионарных лимфоузлах не достигнута (34;н|д) и статистически значимо превосходила медиану общей выживаемости при этапном хирургическом лечении – 27 (17;38) месяцев, ($p=0,01$) (Рисунок 100).

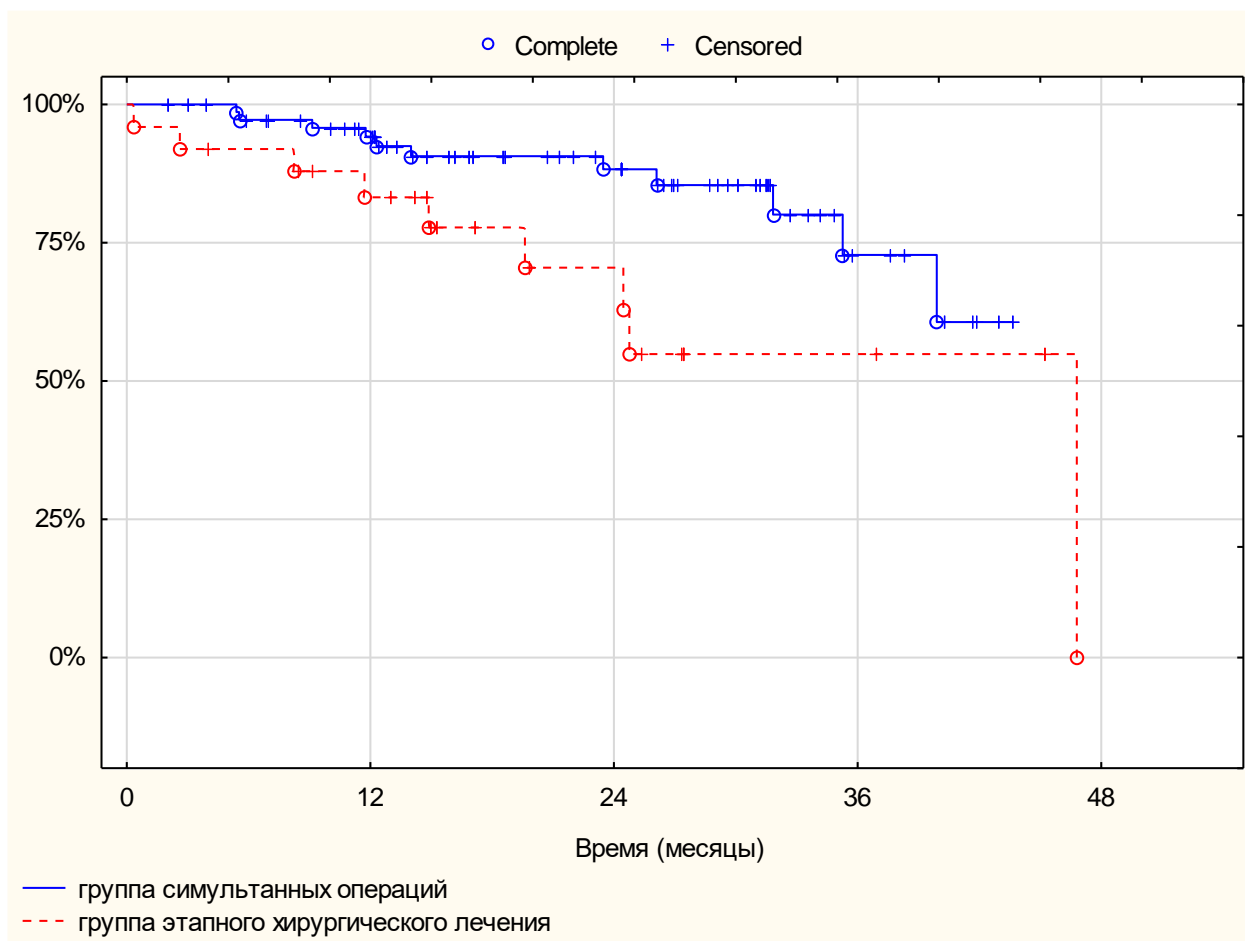


Рисунок 100 – Общая выживаемость больных раком толстой кишки с синхронными метастазами в печени при 4 и менее регионарных лимфоузлах с метастазами в группе симультанных операций и этапного хирургического лечения

Стоит отметить, что у 25% больных летальный исход возникает в течение 17 месяцев в группе этапного хирургического лечения по сравнению с 34 месяцами в группе симультанных операций.

Медиана общей выживаемости в группе симультанных операций при более 4 пораженных лимфоузлах составила 31 (17;n|д) месяц и статистически значимо не различалась в сравнении с медианой общей выживаемости при этапном хирургическом лечении – 17 (10;29) месяцев, $p=0,07$ (Рисунок 101). Стоит отметить, что в группе этапного хирургического лечения у 50% больных летальный исход наблюдается в течение 17 месяцев, в то время как в группе симультанных операций – только у 25% больных.

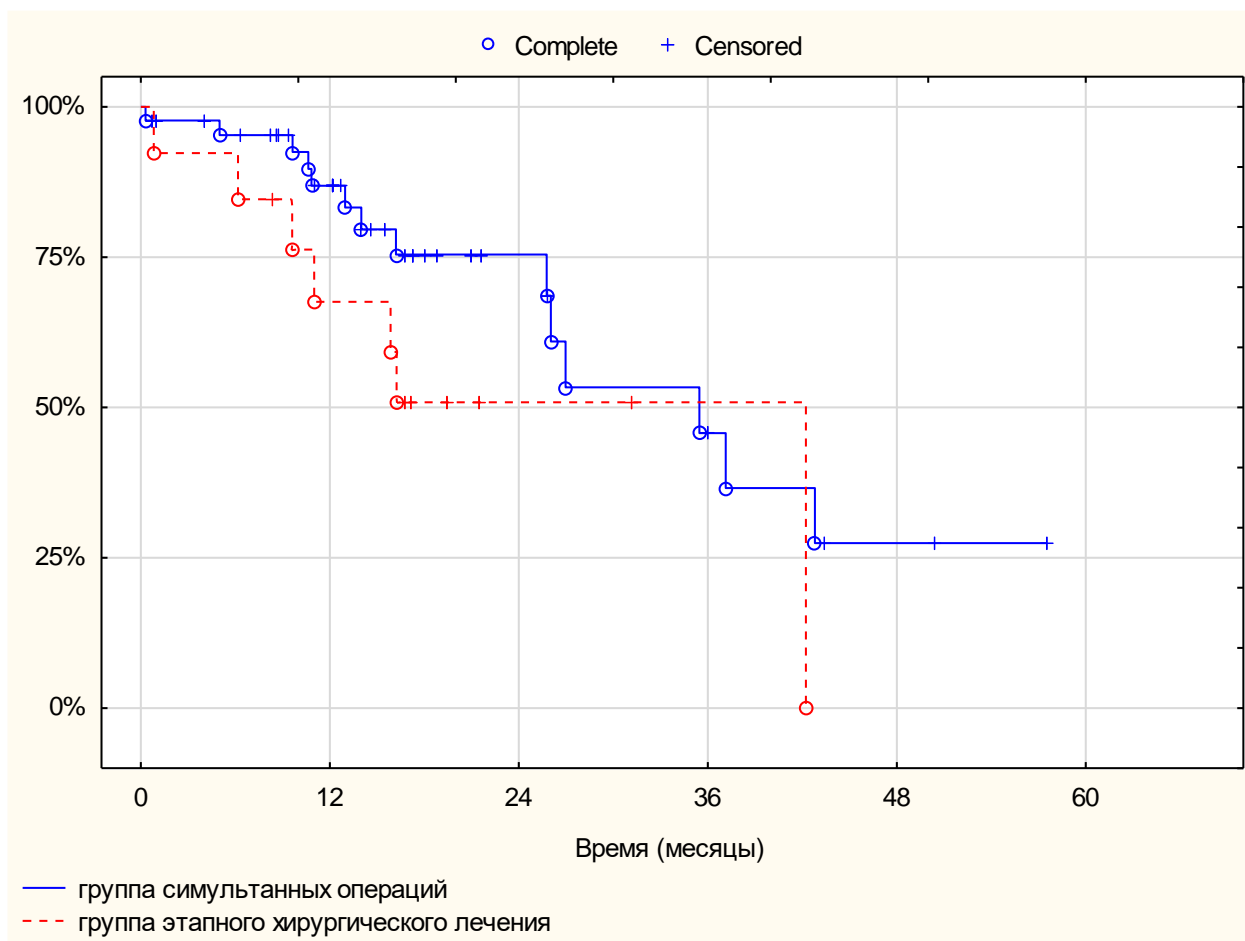


Рисунок 101 – Общая выживаемость больных КРР с синхронными метастазами в печени при более 4 лимфоузлах с метастазами в группе симультанных операций и этапного хирургического лечения

Учитывая одинаковый прогноз общей выживаемости больных при солитарных и единичных метастазах в печени, проведен анализ выживаемости в группах при числе метастазов в печени ≤ 3 и > 3 метастазов. Общая выживаемость больных при числе метастазов ≤ 3 в группе симультанных операций не достигнута (33;н|д) и статистически не различалась от группы этапного хирургического лечения, где медиана общей выживаемости также не достигнута ($p=0,6$) (Рисунок 102). Общая выживаемость больных при числе метастазов > 3 в группе симультанных операций составила 31 (26;37) месяц и статистически не различалась от группы этапного хирургического лечения – 18 (11;32) месяцев, $p=0,08$ (Рисунок 103).

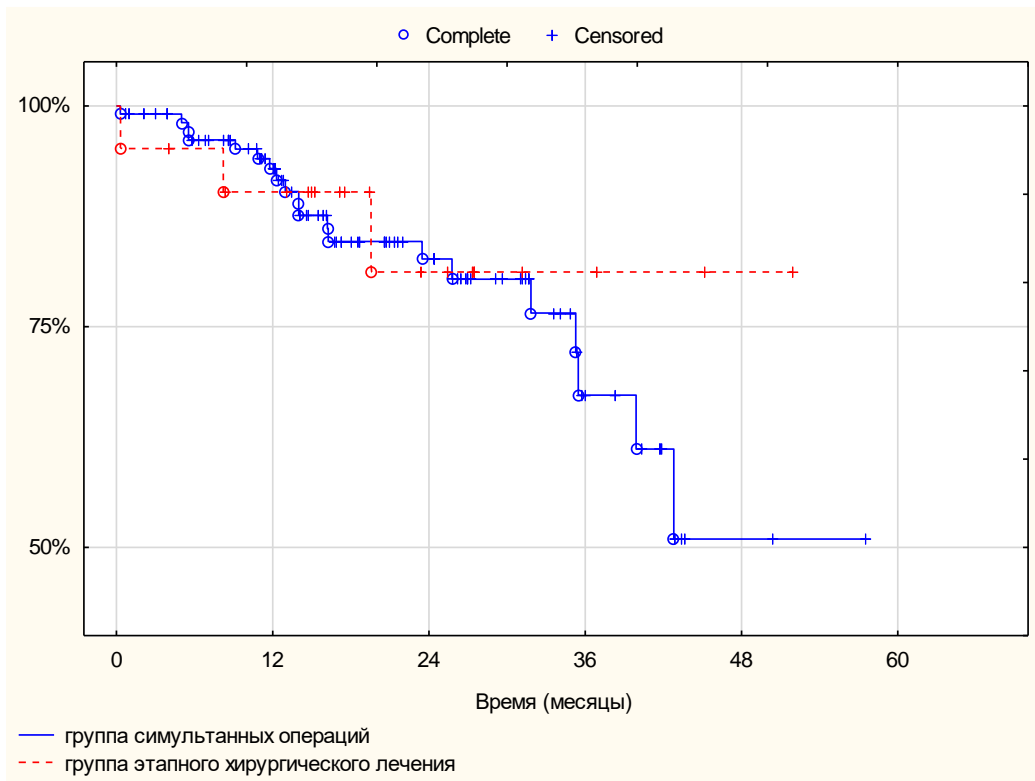


Рисунок 102 – Общая выживаемость больных КРР с синхронными метастазами в печени при числе метастазов в печени ≤ 3 в группе симультанных операций и этапного хирургического лечения

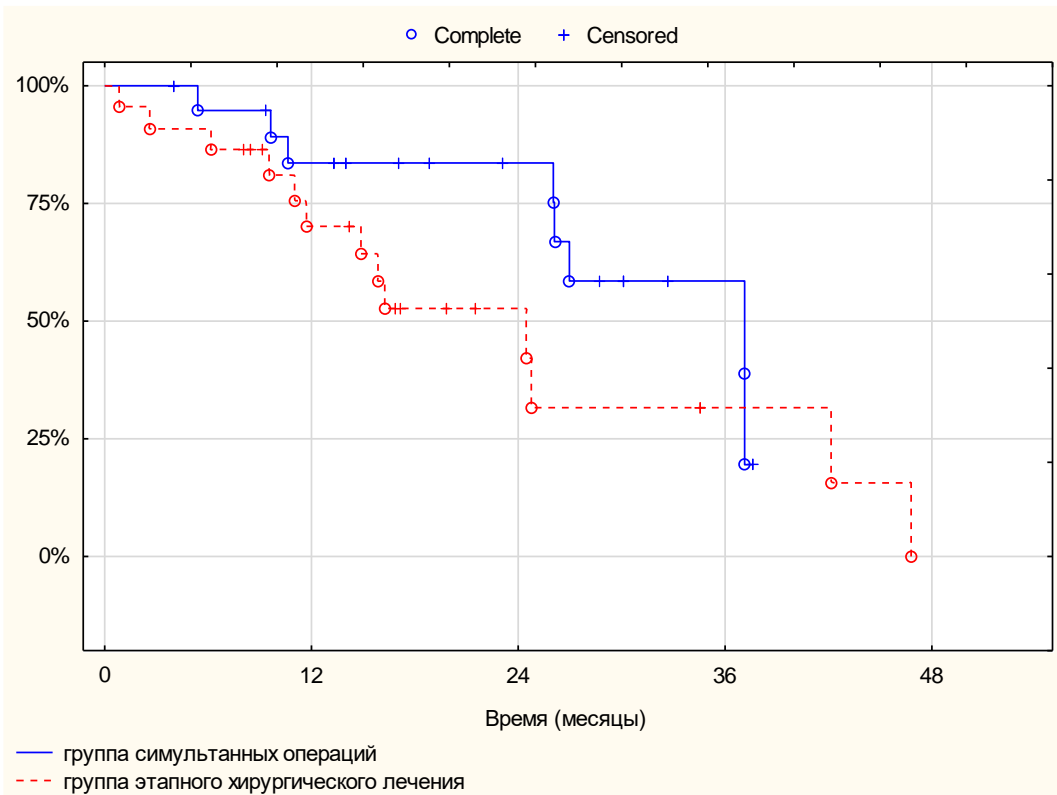


Рисунок 103 – Общая выживаемость больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печени при числе метастазов в печени > 3 в группе симультанных операций и этапного хирургического лечения

Проведен анализ общей выживаемости больных в зависимости от числа пораженных долей печени (монолобарное, билобарное). Кривая общей выживаемости в группе симультанных операций при монолобарном поражении статистически не различалась в сравнении с кривой общей выживаемости при этапном хирургическом лечении, $p=0,09$. Медианы в обеих группах не достигнуты, что требует большей прослеженности (Рисунок 104). Таким образом, при монолобарном поражении одинаковый прогноз общей выживаемости. Медиана общей выживаемости в группе симультанных операций при билобарном поражении составила 37(27;42) месяцев и статистически значимо была больше в сравнении с медианой общей выживаемости при этапном хирургическом лечении – 23 (11;39) месяцев, $p=0,01$ (Рисунок 105).

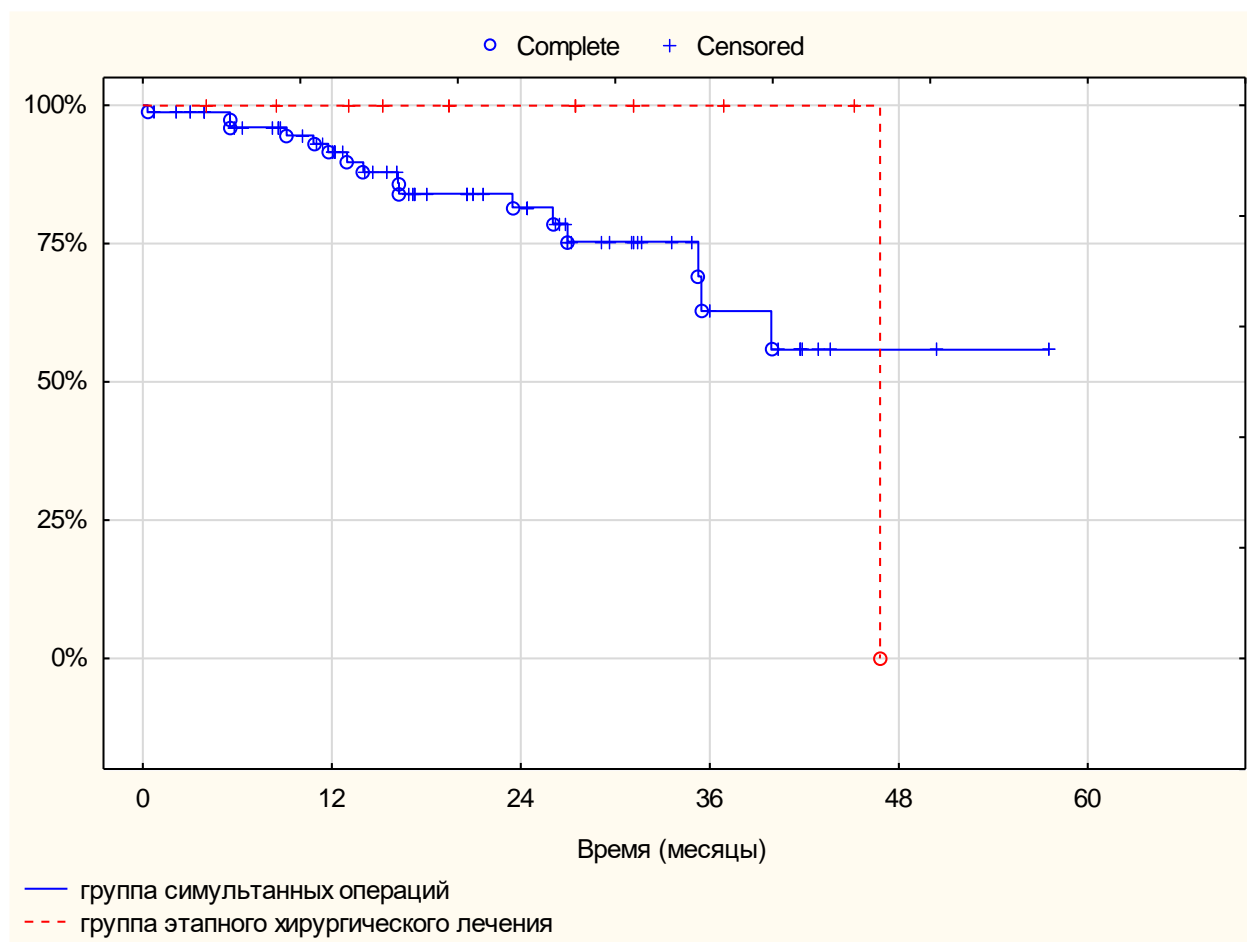


Рисунок 104 – Общая выживаемость больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печени при монолобарном поражении в группе симультанных операций и этапного хирургического лечения

При билобарном поражении в группе этапного хирургического лечения у 25% больных в течение года возникает летальный исход, несмотря на проведение адъювантной химиотерапии, и ещё у 25% больных летальный исход возникает в течение 11-23 месяцев, что сильно контрастирует в сравнении с симультанной операцией, где летальный исход возникает в течение 27 месяцев только у 25% больных.

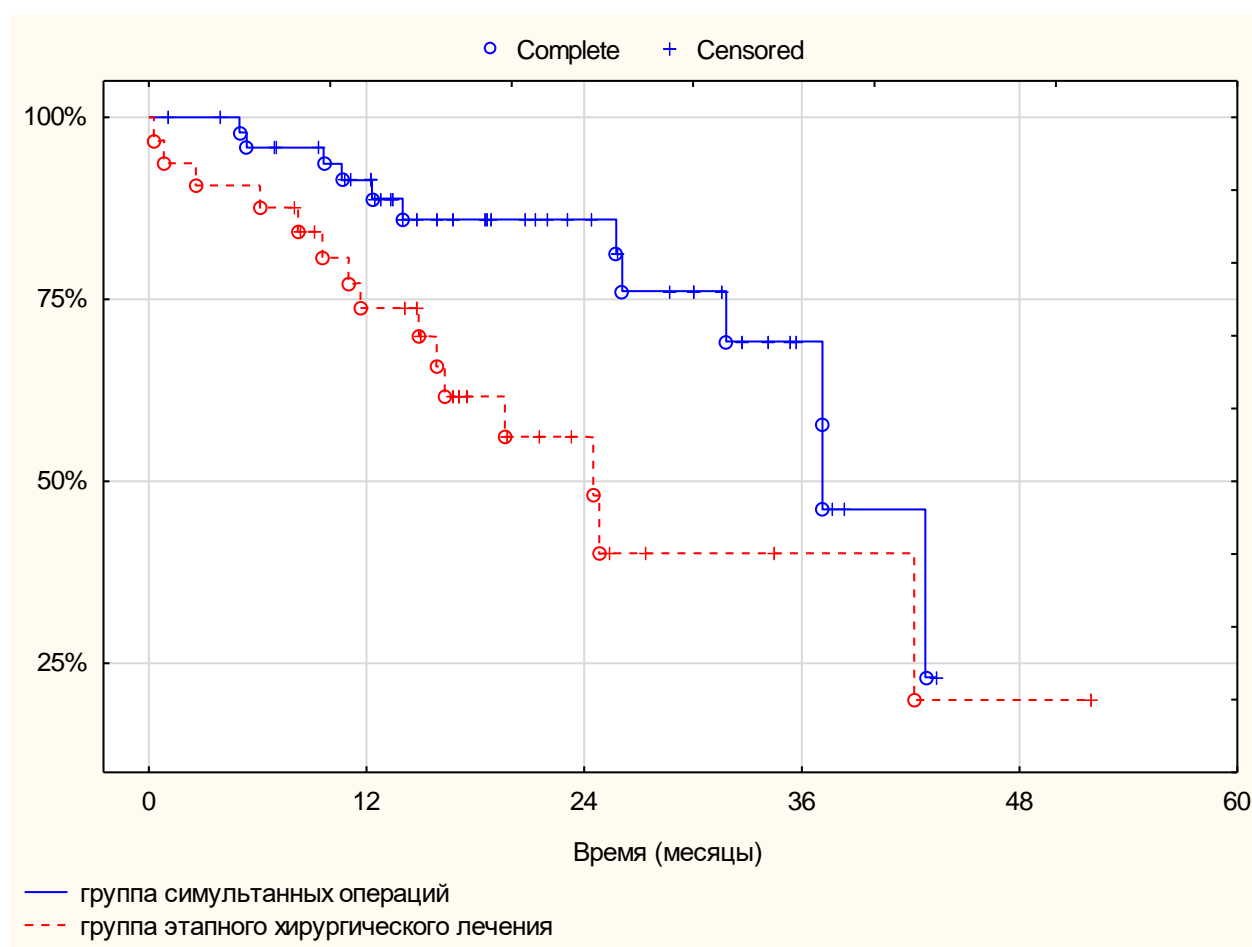


Рисунок 105 – Общая выживаемость больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печени при билобарном поражении в группе симультанных операций и этапного хирургического лечения

Проведен анализ выживаемости в группах при размере наибольшего метастаза в печени $< 5\text{см}$ и $\geq 5\text{см}$. Медиана общей выживаемости больных при размере наибольшего метастаза в печени $< 5\text{см}$ в группе симультанных операций составила

40 (30; н|д) месяцев и статистически не различалась от медианы общей выживаемости в группе этапного хирургического лечения – 36 (18;44) месяцев, $p=0,2$ (Рисунок 106). Таким образом, наблюдается одинаковый прогноз общей выживаемости при размере наибольшего очага $<5\text{см}$. Общая выживаемость больных при размере наибольшего метастаза в печени $\geq 5\text{см}$ в группе симультанных операций не достигнута (15; н|д) и статистически отличалась от группы этапного хирургического лечения – 13 (7; н|д) месяцев, $p=0,029$ (Рисунок 107).

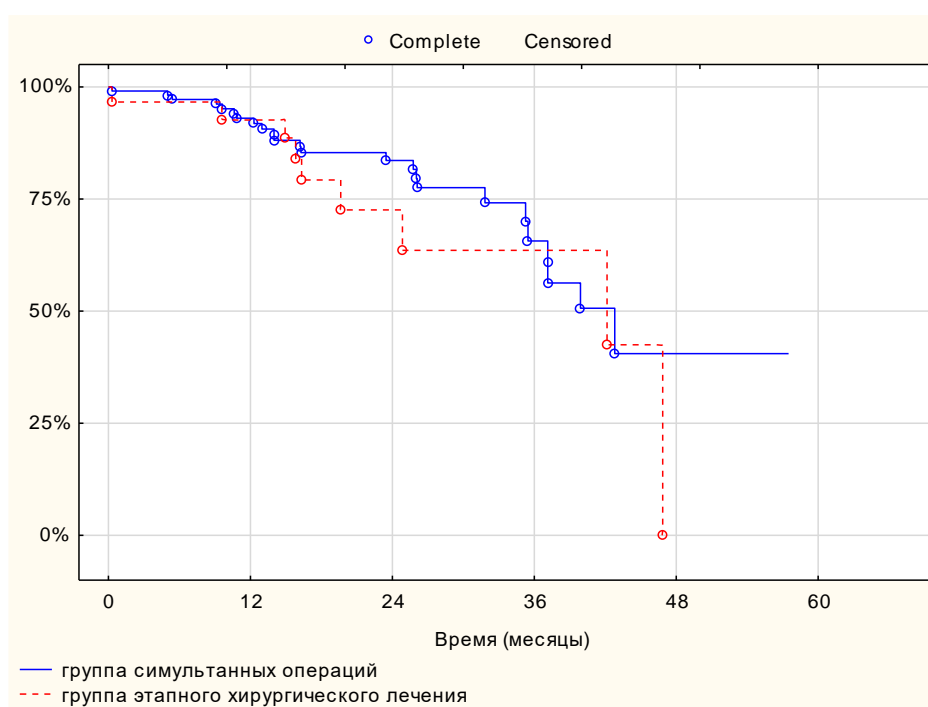


Рисунок 106 – Общая выживаемость больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печени при размере наибольшего метастаза $<5\text{см}$ в группе симультанных операций и этапного хирургического лечения

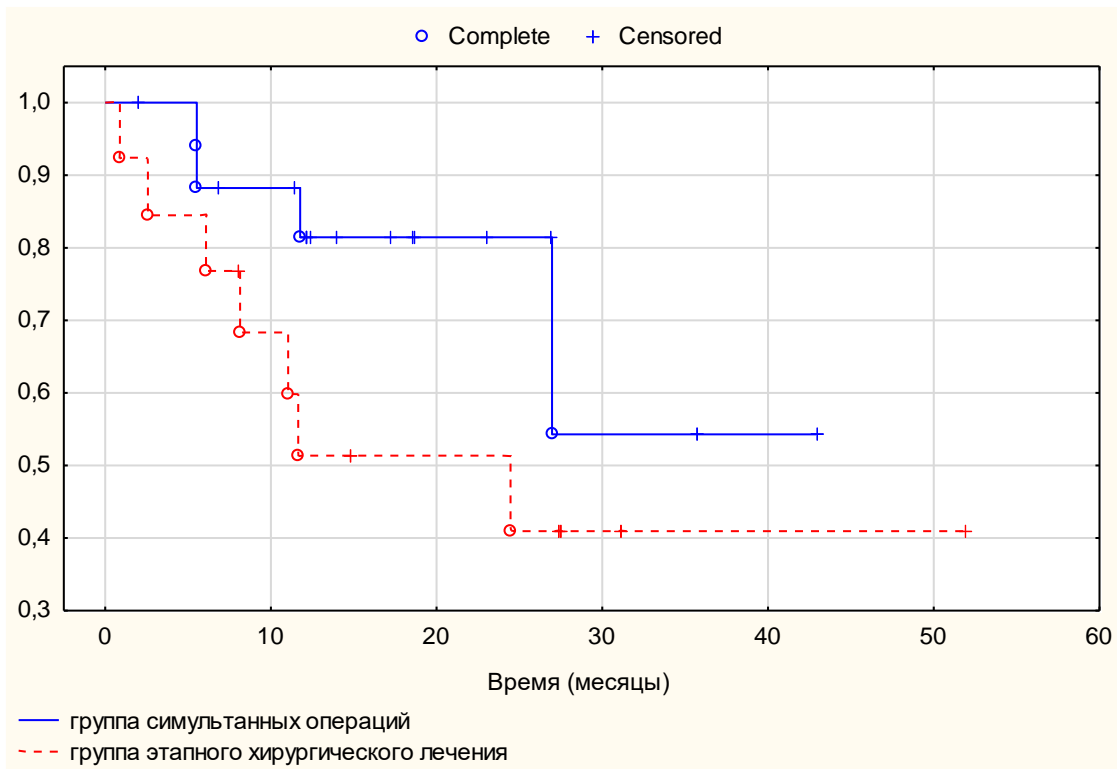


Рисунок 107 – Общая выживаемость больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печени при размере наибольшего метастаза ≥ 5 см в группе симультаных операций и этапного хирургического лечения

Стоит отметить, что у 50% больных в группе этапного хирургического лечения при размере наибольшего метастаза в печени ≥ 5 см наступает летальный исход в течение 13 месяцев, в то время как в группе симультаных операций только у 25% больных наступает летальный исход в течение 15 месяцев.

Проведен анализ выживаемости в группах в зависимости от уровня СА-19,9 (норма, выше нормы). Медиана общей выживаемости больных при нормальном значении уровня СА-19,9 в крови в группе симультаных операций не достигнута (30; н|д) и статистически значимо была больше в сравнении с группой этапного хирургического лечения – 25 (17; н|д) месяцев, $p=0,004$ (Рисунок 108).

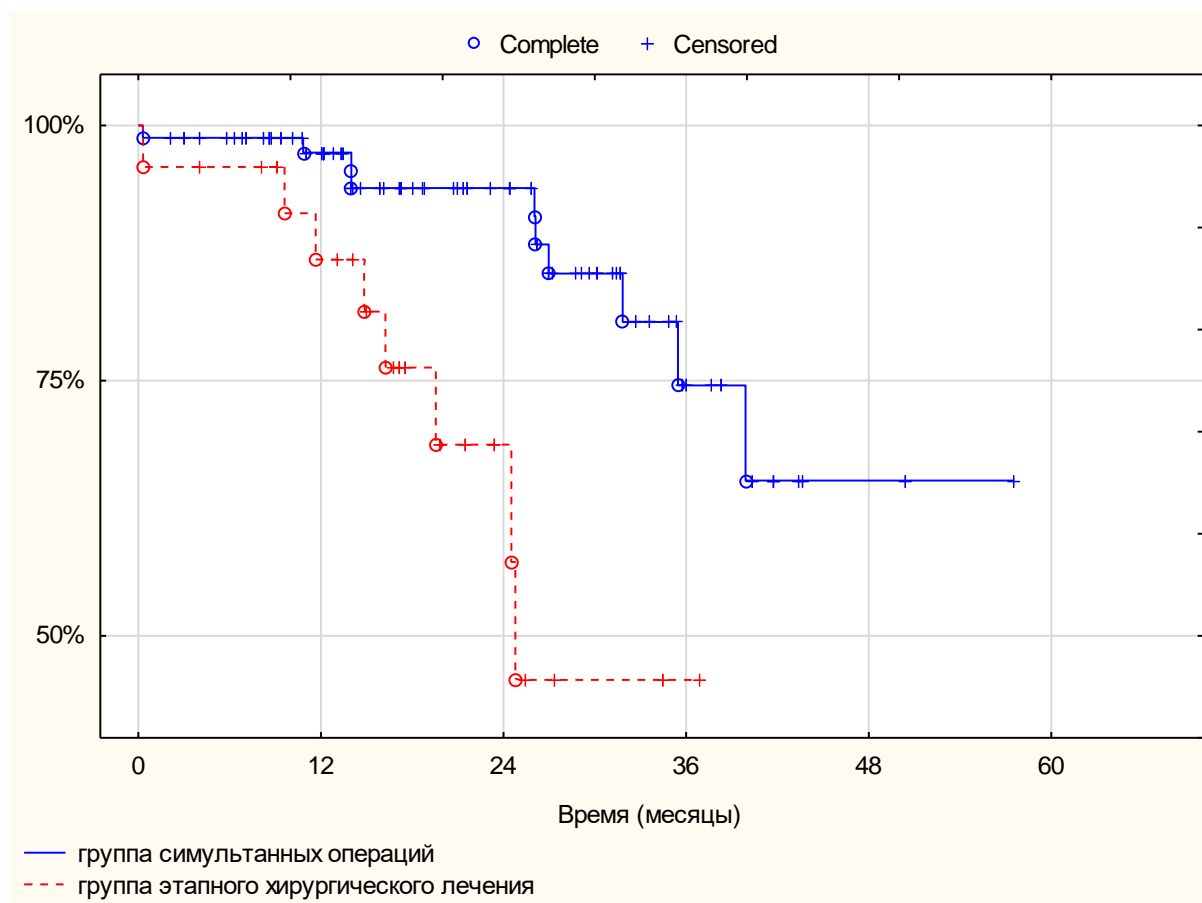


Рисунок 108 – Общая выживаемость больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печени при нормальном значении уровня СА-19,9 в группе симультанных операций и этапного хирургического лечения

Стоит отметить, что при нормальном значении СА-19,9 в крови больных 75% из них переживают 30 месяцев в группе симультанных операций, в то время как в группе этапного хирургического лечения 75% больных переживает только 17 месяцев, и половина – 25 месяцев.

Медиана общей выживаемости больных при значении уровня СА-19,9 в крови пациентов выше нормы в группе симультанных операций составила 26 (12;35) месяцев и была статистически не значимо больше в сравнении с группой этапного хирургического лечения – 16 (4; 31) месяцев, $p=0,7$ (Рисунок 109).

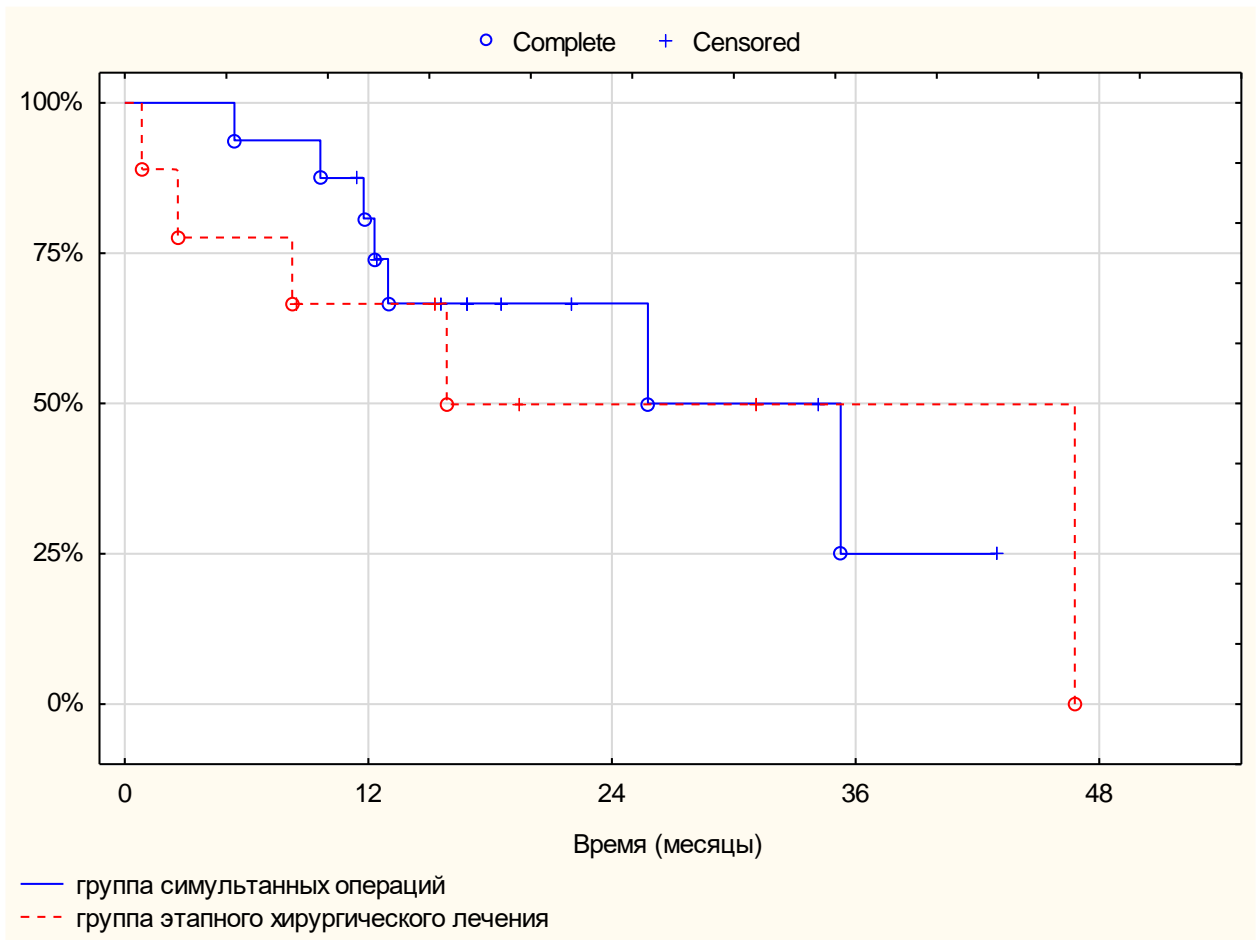


Рисунок 109 – Общая выживаемость больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печени при значении уровня СА-19,9 выше нормы в группе симультанных операций и этапного хирургического лечения

У больных с синхронными метастазами колоректального рака в печени для независимых факторов общей выживаемости рассчитана 1-летняя, 3-летняя, 5-летняя выживаемость при выполнении симультанных операций и этапном хирургическом лечении (Таблица 49). При числе метастазов 4 и менее в регионарных лимфоузлах в группе симультанных операций 3-летняя общая выживаемость составила 73%, а в группе этапного хирургического лечения на 18%

ниже – 55%. Пятилетняя общая выживаемость отсутствует в группе этапного хирургического лечения. В группе симультанных операций, в связи с недостаточностью сроков наблюдения пятилетняя выживаемость не достигнута. Общая выживаемость наилучшая при выполнении симультанных операций по сравнению с этапным хирургическим лечением: медиана не достигнута в группе симультанных операций, а в группе этапного хирургического лечения составляет 27 месяцев. При более 4 метастатически пораженных регионарных лимфоузлах 3-летняя общая выживаемость в группе симультанных операций и этапном хирургическом лечении различается на 6% и составляет 45% и 51% соответственно, а 5-летняя выживаемость в группе симультанных операций составляет 27% и отсутствует в группе этапного хирургического лечения. Однако статистической разницы в общей выживаемости при наличии более 4 регионарных лимфоузлов с метастазами между группами нет, несмотря на то, что медиана выживаемости существенно выше в группе симультанных операций. Если число метастазов в печени 3 и менее, то в группе симультанных операций 1-летняя, 3-летняя и 5-летняя выживаемость составляет 92%, 67% и 51% и статистически значимо не отличается от группы этапного хирургического лечения, где 1-летняя и 3-летняя выживаемость составила 90% и 81%, соответственно, $p=0,1$. Медиана общей выживаемости не достигнута в обеих группах в связи с недостаточностью сроков прослеженности.

Таблица 49 Общая выживаемость больных синхронными метастазами колоректальным раком в печени в группе симультанных операций и этапного хирургического лечения в зависимости от независимых факторов прогноза

Фактор	Общая выживаемость (%)				p
	1-лет	3-лет	5-лет	Медиана (месяцы)	
Число лимфоузлов с мтс 4 и менее:					
Симультанные вмешательства	95±3	73±9	н д	н д	0,013
Этапные операции	83±8	55±12	0	27	

Число лимфоузлов с мтс более 4:					
Симультанные вмешательства	83±6	45±12	27±12	31	0,07
Этапные операции	68±13	51±14	0	17	
Число мтс в печени 3 и менее:	92±3	67±8	51±12	н д	0,1
Симультанные вмешательства	90±6	81±10	н д	н д	
Этапные операции					
Число мтс в печени более 3:					
Симультанные вмешательства	84±9	39±18	н д	31	0,5
Этапные операции	70±10	32±13	0	18	
Хирургическая тактика:					
Симультанные вмешательства	91±3	61±8	43±11	40	0,02
Этапные операции	80±6	50±14	21±16	33	
Размер наибольшего метастаза в печени < 5см:					
Симультанные вмешательства	92±3	66±7	41±12	40	0,2
Этапные операции	89±6	60±12	0	36	
Размер наибольшего метастаза в печени ≥ 5см:					
Симультанные вмешательства	81±9	54±23	н д	н д	0,029
Этапные операции	51±14	41±15	н д	13	
Уровень СА-19,9 норма:					
Симультанные вмешательства	97±2	74±9	65±11	н д	0,004
Этапные операции	87±7	45±15	н д	25	
Уровень СА-19,9 выше нормы:					
Симультанные вмешательства	81±10	25±19	н д	26	0,7
Этапные операции	67±12	30±15	0	16	

При наличии в печени более 3 метастазов 1-летняя и 3-летняя общая выживаемость в группе симультанных операций составила 84% и 39% соответственно, и была сопоставима с 1-летней и 3-летней общей выживаемостью в группе этапного хирургического лечения, составившей 70% и 32% соответственно, $p=0,5$. При этом медиана общей выживаемости в группе симультанных операций (31 месяц) практически вдвое превышает общую выживаемость в группе этапного хирургического лечения (17 месяцев). Таким образом, при выполнении этапного хирургического лечения в течение полутора лет умирает половина больных при наличии такого неблагоприятного фактора как 3 и более метастаза в печени. При размере наибольшего метастаза в печени $< 5\text{см}$ в группе симультанных операций и этапного хирургического лечения 1-летняя, 3-летняя и 5-летняя общая выживаемость статистически не различалась и составила 92%, 66%, 41% и 89%, 60%, 0% (5-летней выживаемости нет) соответственно, $p=0,2$. Медиана общей выживаемости в группе симультанных операций также сопоставима с медианой общей выживаемости при этапном хирургическом лечении и составила 40 и 36 месяцев соответственно. Однако при неблагоприятном факторе – размере наибольшего метастаза в печени $\geq 5\text{см}$ в группе симультанных операций 1-летняя выживаемость на 30% выше по сравнению с группой этапного хирургического лечения и составляет 81% и 51% соответственно. Трехлетняя общая выживаемость была сопоставима и составила в группе симультанных операций 54%, а в группе этапного хирургического лечения – 41%. Пятилетняя общая выживаемость в группах не достигнута, тем не менее медиана общей выживаемости низкая и составила 13 месяцев по сравнению с симультанными операциями, где медиана не достигнута, $p=0,029$.

При нормальном уровне СА-19,9 однолетняя и трехлетняя выживаемость выше в группе симультанных операций по сравнению с группой этапного хирургического лечения и составила 97%, 74% и 87%, 45% соответственно. Пятилетняя выживаемость достигнута в группе симультанных операций на уровне 65%. В группе этапного хирургического лечения для определения пятилетней общей выживаемости требуется больший срок прослеженности.

Если уровень СА-19,9 превышает норму, то несмотря на то, что однолетняя выживаемость и медиана выше в группе симультанных операций в сравнении с этапным хирургическим лечением, статистической разницы не получено, $p=0,7$.

Резюме

Среди всех больных с синхронными метастазами колоректального рака в печени медиана общей выживаемости составила 41 месяц, а медиана безрецидивной выживаемости – 16 месяцев. При однофакторном Сох-регрессионном анализе число метастатически пораженных регионарных лимфоузлов, число метастазов в печени (солитарный, единичные, множественные), поражение долей печени (правая, левая, билобарное), объем резекции печени (экономные, обширные), 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 Сох-регрессионном анализе поражение регионарных лимфоузлов (7 и менее и более 7), число метастазов в печени (3 и менее, более 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.

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 и данные различия носят статистически значимый характер, кроме фактора «число метастазов в печени» (Таблица 50).

Таблица 50 – Безрецидивная выживаемость больных при независимых факторах прогноза в сравниваемых группах

Показатели	Группы		р
	Месяцы, медиана (квартили)		
	Симультанные операции	Этапное хирургическое лечение	
Н:			
7 и менее	25 (11;39)	10 (6;16)	0,002
Более 7	12 (4;н д)	4 (2;5)	0,02
Число метастазов:			
3 и менее	26 (10;н д)	15 (4;16)	0,3
Более 3	14 (5;21)	6 (3;15)	0,8
Пораженных долей печени:			
Монолобарное	28(9;н д)	10 (7;15)	0,007
Билобарное	20(8;н д)	6 (4;17)	0,005
Объем резекции печени			
Экономная	25(9;н д)	8 (4;15)	0,002
Обширная	16(11;31)	8 (4;16)	0,03
Этапность операции	29(13;40)	8 (4;15)	0,0005
Послеоперационные осложнения:			
Есть	11(4;23)	8 (3;17)	0,14
Нет	29(13;40)	8 (4;15)	0,0005

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 носят статистически значимый характер, кроме факторов: «число метастазов в печени» и «наличие осложнений».

При однофакторном Cox-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 Cox-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 ($<5\text{см}$, $\geq 5\text{см}$), уровень СА-19,9 (норма, выше нормы) являются независимыми прогностическими факторами общей выживаемости. Относительный риск наступления летального исхода при числе метастазов в печени более 3 в 2,1 раза выше относительно 3 и менее, для размера наибольшего метастаза в печени $\geq 5\text{см}$ в 2,1 раза выше относительно $< 5\text{см}$, при уровне СА-19,9 выше нормы в 3,1 раза выше относительно нормы, при числе регионарных метастатических лимфоузлов кишки >4 на 47% больше относительно ≤ 4 регионарных метастатических лимфоузлов.

При относительно благоприятных факторах прогноза общая выживаемость выше в группе симультанных операций в сравнении с этапным хирургическим лечением только при факторах: число регионарных лимфоузлов 4 и менее и при нормальном уровне СА 19-9 (Таблица 51). Общая выживаемость статистически не различалась между группами при следующих относительно благоприятных факторах: 3 и менее метастазов в печени, монолобарное поражение печени, размер наибольшего метастаза в печени $<5\text{см}$. При относительно благоприятных факторах медиана общей выживаемости достигнута только при размере метастаза менее 5см – 40 месяцев, в остальных случаях требуется больше времени наблюдения.

Таблица 51 – Общая выживаемость больных при независимых факторах прогноза в сравниваемых группах

Показатели	Группы		p
	Месяцы, медиана (квартили)		
	Симультанные операции	Этапное хирургическое лечение	
Н:			
4 и менее	н д (34; н д)	27 (17;38)	0,01
Более 4	31 (17;н д)	17 (10;29)	0,07
Число метастазов в печени:			
3 и менее	н д (33; н д)	н д	0,6
Более 3	31 (26;37)	18 (11;32)	0,08
Пораженных долей печени:			
Монолобарное	н д	н д	0,09
Билобарное	37(27;42)	23 (11;39)	0,01
Размер наибольшего метастаза:			
<5 см	40 (30;н д)	36 (18;44)	0,2
≥5 см	н д (15; н д)	13 (7; н д)	0,029
Уровень СА 19,9:			
Норма	н д (30;н д)	25 (17; н д)	0,004
Выше нормы	26 (12;35)	16 (4; 31)	0,7

При неблагоприятных факторах прогноза общая выживаемость выше в группе симультанных операций в сравнении с этапным хирургическим лечением только при факторах: размер наибольшего метастаза в печени ≥ 5 см 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.

Таким образом, при существующих двух хирургических подходах в рамках комбинированного лечения только распространенность заболевания определяет общую и безрецидивную выживаемость и по ряду независимых прогностических факторов симультанные операции имеют лучшие результаты отдаленной выживаемости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 остающейся после резекции паренхимы печени [30, 75]. Однако, симультанные вмешательства на толстой кишке и печени по поводу колоректального рака выполняются сравнительно редко. Прежде всего это обусловлено тем, что до сих пор превалирует мнение о нецелесообразности симультанных операций по причине высокого уровня осложнений и летальности. В этой связи, основной тактикой лечения больных раком толстой кишки с резектабельными метастазами в печени предлагается этапное хирургическое лечение: в первую очередь – резекция кишки, во вторую – резекция печени [13, 41, 86].

Проведенный нами систематический обзор литературы и метаанализ показал, что в библиотеке Medline 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 представлено 29 ретроспективных исследований, подвергнутых метаанализу [9]. Результаты данного метаанализа свидетельствуют о том, что среди пациентов, подвергшихся как симультанным вмешательствам, так и этапному хирургическому лечению по поводу синхронных метастазов колоректального рака в печени существенно чаще первичная опухоль локализовалась в ободочной кишке – в 64% и в 67% соответственно. Наблюдается преобладание на 40%

множественных метастазов в печени в группе этапных операций, $p=0,007$ и, как следствие, отмечается явное преобладание на 60% обширных резекций печени. Несмотря на это, кровопотеря между группами статистически не различалась. Частота осложнений в группе симультанных операций статистически значимо была меньше на 20% в сравнении с группой этапных операций, $p=0,048$. В структуре осложнений частота печеночной недостаточности статистически не различалась между группами и составила в группе симультанных операций 2,6%, а в группе этапного хирургического лечения – 4%. Частота абсцессов в зоне резекции печени между симультанными и этапными операциями статистически не различалась – 9% vs. 7%, $p=0,9$. Частота желчных свищей в группе симультанных операций статистически значимо, на 40%, была ниже, $p=0,04$. Несостоятельность анастомоза была равной в группах и составила 3%, $p=0,8$. Летальность при симультанных и этапных операциях была сопоставима 2% и 1%, $p=0,089$. В группе симультанных операций – статистически значимое уменьшение длительности пребывания в стационаре после операции на 4 койко-дня в сравнении с суммарным койко-днем в группе этапных операций, $p=0,0001$. Общая трехлетняя выживаемость в группах симультанного и этапного хирургического лечения была одинакова – 54% и 55%, $p=0,6$, так же, как и общая 5-летняя выживаемость – 37% и 38%, $p=0,4$. Наличие смещений в сравниваемых группах и гетерогенности публикаций, вследствие ретроспективности данных за большой период (до 20 лет), не дает возможность получения объективных сведений и заставляет осторожно подходить к интерпретации полученных данных [9].

Ряд исследователей считает, что выполнение симультанных операций при синхронных метастазах колоректального рака в печени возможно только при локализации опухоли в ободочной кишке, а при локализации в прямой кишке предпочтительнее выполнять этапное хирургическое лечение. Такую хирургическую тактику связывают с тем, что частота осложнений выше при симультанных операциях на прямой кишке в сравнении с ободочной [58, 69, 78]. Существенным вопросом при симультанной операции является формирование кишечного анастомоза. В проведенном метаанализе ретроспективных данных не

выявлено увеличения частоты несостоятельности анастомоза при симультанных операциях [9]. Однако основная частота несостоятельности анастомоза в колоректальной хирургии возникает при низких передних резекциях прямой кишки – 9-20% [49, 67], но данный вопрос в исследованиях не рассматривается.

В нашем исследовании в 40% наблюдений первичная опухоль локализовалась в ободочной кишке и в 60% – в прямой. Среди пациентов, у которых технически было возможно формирование анастомоза в группе симультанных операций, он был наложен в 92% случаев после резекции ободочной кишки и в 93% – после резекции прямой кишки. В группе этапного хирургического лечения анастомоз был сформирован только у 47% и 60% пациентов, соответственно. Формирование анастомоза зависело не от распространенности опухоли в толстой кишке (размер, глубина инвазии, поражение лимфоузлов), а от числа метастазов в печени (при 3 и менее метастазах в печени вероятность наложения анастомоза составляла 81%, $p=0,007$), т.е. было обусловлено ожиданием быстрого прогрессирования заболевания при множественных метастазах в печени.

Вопрос объема резекции печени при симультанных операциях остается открытым. В большинстве случаев выполняют атипичные резекции печени в 60-85% [89]. Обширные резекции печени выполняют в 15-50% наблюдений. Однако, когда требуется обширная резекция печени при синхронных метастазах, чаще выполняют этапное хирургическое лечение [9]. В рекомендациях ESMO предлагают выполнять этапное хирургическое лечение, если предполагается резекция более 2-х сегментов печени [41]. Согласно нашему дизайну исследования симультанные операции выполняли, если максимальный объем резекции печени не превышал 70%. В представленном исследовании атипичные резекции печени статистически значимо чаще выполняли в группе симультанных операций 95/129 (72%) в сравнении с группой этапного хирургического лечения – 16/44 (37%), $p=0,0001$. Для получения несмещенных объективных данных результаты лечения проанализированы с учетом объема резекции печени. В группе симультанных операций выполнена 101/129 (78%) экономная резекция печени и 16/44 (37%) – в группе этапного хирургического лечения. Обширные резекции печени в группе

симультанных операций выполнены у 28/129 (22%) больных, а в группе этапного хирургического лечения – у 28/44 (64%). В течение 5 лет не произошло увеличения частоты обширных резекций печени. Данный факт обусловлен тем, что большинство метастазов расположены близко к поверхности печени, в связи с чем необходимости в выполнении обширных резекций печени нет. Показанием для обширной резекции печени служили глубоко расположенные метастазы или близкая их локализация к магистральным сосудисто-секреторным элементам.

Считается, что при симультанных операциях объем кровопотери выше в сравнении с этапным хирургическим лечением [90]. Основной вклад в кровопотерю вносят резекции печени, и с увеличением объема резекции существенно возрастает объем кровопотери. Также показано, что кровопотеря является независимым фактором, влияющим на частоту осложнений и общую выживаемость [42, 57, 110]. Таким образом, вопрос кровопотери остается малоизученным при выполнении симультанных операций в сравнении с этапным хирургическим лечением.

В представленном исследовании объем кровопотери при выполнении симультанных операций с экономной резекцией печени составил 200 (100;350) мл и был сопоставим с группой этапного хирургического лечения – 250 (100;375) мл, $p=1,0$. Вместе с тем суммарный объем кровопотери был статистически значимо больше в группе этапного хирургического лечения в сравнении с группой симультанных операций и составил 800 (400;1500) мл и 400 (230;700) мл, соответственно, $p=0,01$. Одним из способов уменьшения объема кровопотери является применение приёма Pringle. В группе симультанных операций приём Pringle применили у 37/129 (29%) больных, а в группе этапного хирургического лечения – у 14/44 (32%) больных, $p=0,7$. Длительность использования приёма Pringle в группе симультанных операций составила 30 (20;40) минут, а в группе этапного хирургического лечения – 35 (25;60) минут и статистически не различалась между группами, $p=0,4$. Также не выявлено различий в частоте и длительности применения приёма при обширных и экономных резекциях печени в группе этапного хирургического лечения, $p=0,19$. ROC анализ показал

удовлетворительную связь между объемом кровопотери и частотой осложнений после операции (Площадь под кривой =0,63, $p=0,007$). Граница объема кровопотери >250 мл связана с увеличенной вероятностью развития послеоперационных осложнений. При многофакторном анализе только размер наибольшего метастаза в печени и продолжительность приёма Прингла являются независимыми прогностическими факторами, связанными с кровопотерей более 250 мл. При размере метастаза более 2,1 см вероятность кровопотери более 250 мл увеличивается в 5,4 (2,2-13) раза относительно размера $\leq 2,1$ см, $p=0,0001$. Вероятность кровопотери более 250мл зависит от длительности приёма Прингла и составляет 1,03 (1,003-1,1), $p=0,02$. Выявлена граница, при которой вероятность кровопотери более 250 мл связана с продолжительностью приёма Прингла более 27 минут, AUC=0,62, $p=0,006$.

Поскольку с увеличением хирургической травмы повышаются риски осложнений и летального исхода, возможно ожидание большей частоты летальности и осложнений при выполнении симультанных операций в сравнении с этапным хирургическим лечением. В исследовании Kaibori M. et al. (2010) и Reddy S. K. et al. (2007) продемонстрирована меньшая частота осложнений в группе этапного хирургического лечения, в том числе в исследовании Tanaka, K. et al. (2015) и по частоте абсцессов в зоне операций [78, 92, 108]. С другой стороны, стоит отметить, что проведенный метаанализ не показал увеличение частоты осложнений и летальности, а также изменения структуры осложнений при симультанных операциях в сравнении с этапным хирургическим лечением [9].

В представленном исследовании летальность в группе симультанных операций составила 1% (1/129) и была сопоставима с группой этапного хирургического лечения – 2% (1/44), $p=0,98$. Частота осложнений в группе симультанных операций составила 31% (40/129) случаев, а в группе этапного хирургического лечения – 52% (23/44) случаев и статистически значимо была больше в сравнении с группой симультанных операций, $p=0,02$. Однако в структуре ведущих осложнений статистически значимых различий не получено. Частота желчных свищей в группе симультанных операции составила 3% (4/129) и 11% (5/44) в группе этапного

хирургического лечения, $p=0,35$. Абсцессы в зоне резекции печени в группе симультанных операций отмечены в 8% (10/129) наблюдениях, а в группе этапного хирургического лечения – в 7% (3/44), $p=0,83$. Печеночная недостаточность отмечена в группе симультанных операций в 2% (2/129) случаях и в 7% (3/44) – в группе этапного хирургического лечения, $p=0,2$. Данное осложнение явилось следствием обширных резекций печени. Поскольку мы придерживались минимального остаточного объема печени, равного 30%, то проявления печеночной недостаточности носили компенсированный характер и не требовали заместительной терапии. Только в одном случае в группе симультанных операций печеночная недостаточность развилась после экономной резекции печени с перевязкой и пересечением правой и средней печеночных вен и была следствием тромбоза в указанных венах, приведшего к летальному исходу. 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 послеоперационных осложнений. При возрасте ≤ 61 года вероятность развития осложнения в 3,9 (1,4-11) раза выше в сравнении с возрастом более 61 года, $p=0,01$. Вероятнее всего это обусловлено тем, что в более молодом возрасте чаще производились обширные оперативные вмешательства. При локализации опухоли в прямой кишке вероятность развития осложнений в 4,6 (1,6-13) раза выше в сравнении с её расположением в ободочной кишке. Размер метастаза более 2,1 см в 8,7 (2,9-26) раза увеличивает вероятность развития осложнений по сравнению с размером $\leq 2,1$ см, $p=0,001$. Этапное хирургическое лечение увеличивает вероятность частоты послеоперационных осложнений в 4,1 (1,4-12) раза по сравнению с симультанными операциями, $p=0,01$. На основании проведенных исследований нами создана математическая модель предсказания вероятности осложнения: $0,451 + 0,287 * \text{возраст} + 0,194 * \text{размер наибольшего метастаза} + 0,164 * \text{число метастазов} + 0,0000161 * \text{кровопотеря} - 0,128 * \text{локализация в ободочной или прямой кишке}$. Площадь под ROC-кривой для модели 0,84.

При индексе менее 1 вероятность осложнений приближается к 0,
от 1 до 1,2 – маловероятно,
от 1,2 до 1,4 – вероятно,
более 1,4 – высоковероятно.

Выжным вопросом является переносимость симультанной операции при выполнении обширной резекции печени, частота выполнения которых при симультанных операциях колеблется от 11% до 38% [89]. В исследовании Yan, T. D., et al. (2007) приводится самая большая частота выполнения обширных резекций печени – 73% [123]. Вследствие повышенных рисков летальности, большей частоты тяжелых осложнений и печеночной недостаточности [22, 69, 118], авторы приходят к выводу, что там, где требуется обширная резекция печени, необходимо выполнять этапное хирургическое лечение [78].

В связи с вышеизложенным нами отдельно проведен анализ непосредственных результатов для обширных резекций печени. Летальности в группе симультанных операций не было, а в группе этапного хирургического лечения она составила 4% (1/28), $p=1,0$. Частота осложнений в группах была сопоставима – 46% (13/28) и 50% (14/28) соответственно, $p=1,0$. В равной мере не выявлено статистически значимых различий в структуре осложнений в сравниваемых группах. Частота желчных свищей в группе симультанных операций составила 11% (3/28) и 14% (4/28) – в группе этапного хирургического лечения, $p=1,0$. Абсцессы в зоне резекции печени возникли у 7% (2/28) пациентов в группе симультанных операций, в группе этапного хирургического лечения образования абсцессов не отмечено, $p=0,47$. Печеночная недостаточность развилась в группе симультанных операций в 4% (1/28) наблюдений и в 11% (3/28) – в группе этапного хирургического лечения, $p=0,6$. При однофакторном анализе ни один из существующих факторов распространенности опухоли при наличии однородных групп по объему резекции печени не оказал влияния на частоту развития осложнений.

При синхронных метастазах рака прямой кишки в печени онкологи предпочитают этапное хирургическое лечение [96] и частота резекции прямой кишки при симультанных операциях колеблется от 15% до 38% [7, 58, 118, 123].

Данный подход обусловлен тем, что частота осложнений при резекциях прямой кишки выше в сравнении с ободочной, а в сочетании с резекцией печени, предполагается, будет существенно выше. В связи с чем, даже если и выполняются симультанную операцию при локализации опухоли в прямой кишке, то в сочетании с атипичной резекцией [118]. Вопрос об одноместном вмешательстве на прямой кишке в сочетании с обширной резекцией печени остаётся открытым. Нами найдено только одно исследование, посвященное симультанным операциям на прямой кишке и печени [87], в котором, обширные резекции печени выполнены у 35% пациентов [85]. В связи с чем, данная проблема никак не освещена в мировой литературе.

В представленном исследовании отдельно проведен анализ непосредственных результатов при операциях на прямой кишке у больных с синхронными метастазами в печени. Летальность в группе симультанных операций составила 1% (1/76), а группе этапного хирургического лечения – 3% (1/30) 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 63% (19/30) и 34% (26/76), $p=0,01$. Данный факт обусловлен большей частотой выполнения обширных резекций печени в группе этапного хирургического лечения. При дополнительном анализе при раке прямой кишки с синхронными метастазами в печени и обширными резекциями частота осложнений статистически не различалась между группами и составила в группе симультанных операций 50% (11/22), а в группе этапного хирургического лечения – 64% (11/17), $p=0,55$. При раке прямой кишки с синхронными метастазами в печени и экономными резекциями печени частота осложнений статистически значимо была больше в группе этапного хирургического лечения по сравнению с симультанными операциями и составила 62% (8/13) и 27% (15/54) соответственно, $p=0,04$. Несмотря на то, что в обеих группах выполняли экономные резекции печени, частота осложнений оказалась выше в группе этапного хирургического лечения, что обусловлено тем, что суммарное число метастазов в группе этапного хирургического лечения было больше. Частота желчных свищей в группе

симультанных операций составила 3% (2/76) и 10% (3/30) – в группе этапного хирургического лечения, $p=0,23$. Абсцессы зоны резекции печени в группе симультанных операций наблюдали в 7% (5/76) случаев, а в группе этапного хирургического лечения – в 10% (3/30), $p=0,8$. Печеночная недостаточность отмечена в группе симультанных операций у 3% (2/76) больных и в группе этапного хирургического лечения – у 7% (2/30), $p=0,7$. Несостоятельность анастомоза отмечена только в группе симультанных операций и возникла в 4% (3/76) наблюдений среди больных со сформированным межкишечным анастомозом и статистически не различалась с группой этапного хирургического лечения, в которой указанного осложнения не отмечено, $p=0,6$. В приведенных случаях не потребовалось разобщения анастомоза. При многофакторном анализе возраст ≤ 61 года, женский пол, размер наибольшего метастаза в печени $\geq 2,1$ см, кровопотеря являются независимыми прогностическими факторами, связанными с увеличением вероятности развития послеоперационных осложнений. При возрасте ≤ 61 года в 5 (1,5-17) раз выше в сравнении с возрастом более 61 года, $p=0,009$. Женский пол увеличивает вероятность 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 послеоперационных осложнений по сравнению с размером $\leq 2,1$ см, $p=0,002$. Также с увеличением кровопотери возрастает вероятность послеоперационных осложнений ОШ 1,001(1,000001-1,003), $p=0,04$.

Важным параметром эффективности лечения является радикальность операции. Приводимая частота R1 резекции печени при симультанных операциях в сравнении с этапным хирургическим лечением ни в одном исследовании статистически не различалась: по данным Ejaz A. et al. (2014) она составила 15,3% и 13,3% соответственно, по данным Silberhumer G. R. et al. (2016) – 11,6% и 6,4%, по данным Fukami Y. et al. (2016) – 4,9% и 9,1%, по данным Mayo S. C. et al. (2013) – 11,7% и 10,9% [34, 39, 59, 84]. По результатам нашего исследования частота R1 резекции в группе симультанных операций составила 13% (17/129), а в группе этапного хирургического лечения – 18% (8/44) и статистически не различалась, $p=0,6$. Проведенный нами анализ таких показателей как распространенность

метастазов в печени и объем оперативного вмешательства среди всех пациентов, перенесших симультанные и этапные операции, не выявил их влияния на частоту выполнения R1 резекции.

Косвенным признаком длительности восстановления является послеоперационный койко-день. Можно предположить, что чем больше хирургическая травма, тем длительней период восстановления и, как следствие, послеоперационный койко-день. Во всех анализируемых сравнительных исследованиях симультанных и этапных операций приводится суммарный послеоперационный койко-день для этапного хирургического лечения. В результате койко-день при симультанных операциях меньше [9]. Однако особый интерес представляет сравнение симультанной операции и 2-го этапа – резекции печени – при этапном хирургическом лечении. Другими словами, увеличивает ли сроки послеоперационного восстановления дополнительно выполненная резекция кишки при сопоставимых объемах резекции печени? В связи с чем сравнение группы симультанных операций проводили только со вторым этапом хирургического лечения – резекцией печени. Общий койко-день в группе симультанных операций составил 14 (12;21) дней и был полностью сопоставим с группой этапного хирургического лечения - 14,5 (12;21), $p=0,7$. При экономных резекциях печени послеоперационный койко-день был сопоставим между группами: в группе симультанных операций – 14 (11;21) дней, а в группе этапного хирургического лечения – 13 (10;18) дней, $p=0,4$. Выполнение обширных резекций печени увеличивает послеоперационный койко-день, который в группе симультанных операций составил 19 (15;28) дней и был полностью сопоставим с группой этапного хирургического лечения – 19 (14;21) дней, $p=0,4$. Вполне понятно, что во многом длительность койко-дня увеличивается при возникновении осложнений. Так, при неосложненном течении послеоперационный койко-день в группе симультанных операций составил 13 (12;16) дней и был полностью сопоставим с группой этапного хирургического лечения – 12 (10;14) дней, $p=0,4$, а при развитии осложнений этот показатель составил – 21 (15;33) и 19 (14;27) дней соответственно, $p=0,4$.

Синхронные метастазы в печени по сравнению с метахронными относят к неблагоприятным факторам выживаемости. Общая 5-летняя выживаемость при метастазах колоректального рака в печени в зависимости от факторов прогноза колеблется от 25 до 41% [69]. Проведенный нами метаанализ литературы продемонстрировал, что статистически значимых различий в показателях общей выживаемости при симультанных операциях и этапном хирургическом лечении нет. Несомненно, что для выполнения симультанных операций проводят отбор пациентов с меньшим распространением опухолевого процесса в печени. Однако в процессе метаанализа выявлено смещение, обусловленное отбором пациентов в группе этапного хирургического лечения, где несмотря на большую частоту выполнения обширных резекций печени исключали больных с незавершенным этапным хирургическим лечением по разным причинам, в том числе и связанными с прогрессированием болезни до резекции печени [9].

Оценивая отдаленные результаты лечения пациентов с синхронными метастазами колоректального рака в печени, мы установили, что медиана безрецидивной выживаемости составила 16 (7;39) месяцев. Такие показатели как поражение регионарных лимфоузлов (7 и менее, более 7), число метастазов в печени (3 и менее, более 3), хирургическая тактика (симультанные операции, этапное хирургическое лечение), послеоперационные осложнения (наличие, отсутствие) являются независимыми факторами прогноза при многофакторном анализе. Для всех независимых факторов у больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печени с относительно благоприятным прогнозом 1-летняя безрецидивная выживаемость составляет чуть больше 60%, а с неблагоприятным прогнозом – около 40%. Трехлетние результаты независимо от числа метастатически пораженных регионарных лимфатических узлов (7 и менее и более 7) безрецидивная выживаемость была одинаково низкой, составив 21%. Вместе с тем, 3-летняя выживаемость при 3 и менее метастазах в печени составила 33%, а при более 3 – снижалась до 10%, при отсутствии послеоперационных осложнений – 34%, а при их наличии – 9%, при выполнении симультанных вмешательств – 34%, а при этапном хирургическом лечении – 5%. Наилучшая 5-

5-летняя безрецидивная выживаемость отмечена при следующих факторах: число метастазов в печени 3 и менее – 26%, симультанные операции – 25%, отсутствие осложнений – 23%. При 7 и менее метастатических регионарных лимфоузлах 5-летняя безрецидивная выживаемость существенно ниже относительно других признаков практически вдвое и составляет 11%. Для большинства неблагоприятных факторов 5-летняя безрецидивная выживаемость остается не оцененной вследствие того, что 5-летний срок наблюдения не наступил, и продолжается их наблюдение. Медиана безрецидивной выживаемости при благоприятных факторах составила 22-23 месяца и только для фактора 7 и менее метастатических регионарных лимфоузлов составила 17 месяцев. При неблагоприятных факторах наилучшая медиана безрецидивной выживаемости наблюдается при наличии послеоперационных осложнений – 11 месяцев, в остальных случаях – 8 месяцев.

Безрецидивная выживаемость оценена в зависимости от хирургической тактики. Медиана безрецидивной выживаемости в группе симультанных операций при 7 и менее пораженных лимфоузлах составила 25 (11;39) месяцев и статистически значимо была больше в сравнении с медианой безрецидивной выживаемости при этапном хирургическом лечении – 10 (6;16) месяцев, $p=0,0002$. Медиана безрецидивной выживаемости в группе симультанных операций при более 7 пораженных лимфоузлах составила 12 (4;н|д) месяцев и статистически значимо была больше в сравнении с медианой безрецидивной выживаемости при этапном хирургическом лечении – 4 (2;5) месяца, $p=0,02$. Безрецидивная выживаемость больных при числе метастазов в печени ≤ 3 в группе симультанных операций составила 26 (10;н|д) месяцев и статистически не отличалась от группы этапного хирургического лечения – 15 (4;16) месяцев, $p=0,3$. Безрецидивная выживаемость больных при числе метастазов >3 в группе симультанных операций составила 14 (5;21) месяцев и статистически не отличалась от группы этапного хирургического лечения – 6 (3;15) месяцев, $p=0,8$. Медиана безрецидивной выживаемости в группе симультанных операций при отсутствии в послеоперационном периоде осложнений составила 29 (13;40) месяцев и статистически значимо была больше в сравнении с медианой безрецидивной

выживаемости при этапном хирургическом лечении – 8 (4;15) месяцев, $p=0,0005$. Медиана безрецидивной выживаемости в группе симультанных операций при наличии в послеоперационном периоде осложнений составила 11(4;23) месяцев и статистически значимо не различалась в сравнении с медианой безрецидивной выживаемости при этапном хирургическом лечении – 8 (3;17) месяцев, $p=0,14$. Таким образом, при наличии однородных факторов прогноза наилучшая безрецидивная выживаемость наблюдается при симультанных операциях в сравнении с этапным хирургическим лечением, исключая единственный фактор – число метастазов, как один из основных косвенных признаков биологии опухоли, при котором наблюдается одинаковая выживаемость. Также стоит отметить отсутствие влияния на безрецидивную выживаемость ответа опухоли на неoadьювантную химиотерапию.

Медиана общей выживаемости у больных с синхронными метастазами колоректального рака в печени составила 41 (26;н|д) месяц. При многофакторном анализе такие факторы как поражение регионарных лимфоузлов (4 и менее или более 4), число метастазов в печени (3 и менее, более 3), размер наибольшего метастаза в печени ($<5\text{см}$, $\geq 5\text{см}$), уровень СА-19,9 Ед/мл (норма, патология) являются независимыми для общей выживаемости. Однолетняя общая выживаемость при всех независимых относительно благоприятных факторах составляет более 90%. При неблагоприятных факторах однолетняя общая выживаемость колеблется от 69% (при размере метастаза $\geq 5\text{см}$) до 80% (более 4 метастатических регионарных лимфоузлов). Трехлетняя общая выживаемость при благоприятных факторах составила: при нормальном уровне СА-19,9 и 4 и менее метастатических регионарных лимфоузлах – 68%, при числе метастазов в печени 3 и менее – 69% и при размере метастаза менее или равно 5см – 65%. В случае неблагоприятных факторов при уровне СА-19,9 выше нормы – 34%, числе метастазов в печени более 3 – 36%, более 4 метастатических регионарных лимфоузлах – 38% и при размере метастаза $\geq 5\text{см}$ – 52%. Общая пятилетняя выживаемость при 3 и менее метастазах в печени – 56% и при нормальном уровне СА-19,9 – 59%. В указанных группа больных медиана не достигнута. Если размер

метастаза в печени 5 и менее см общая пятилетняя выживаемость составила 27%. В случае неблагоприятных факторов общая пятилетняя выживаемость наблюдается только у больных при более 4 метастатически пораженных регионарных лимфоузлах – 23%, у больных с числом метастазов в печени более 3 и уровнем СА19,9 выше нормы 5-летней выживаемости не отмечается. Медиана общей выживаемости в группе симультанных операций при 4 и менее пораженных регионарных лимфоузлах не достигнута (34; н|д) и статистически значимо была больше в сравнении с медианой общей выживаемости при этапном хирургическом лечении – 27 (17;38) месяцев, $p=0,01$. Медиана общей выживаемости в группе симультанных операций при более 4 пораженных регионарных лимфоузлах составила 31 (17; н|д) месяц и статистически значимо не различалась в сравнении с медианой общей выживаемости при этапном хирургическом лечении – 17 (10;29) месяцев, $p=0,07$. Общая выживаемость больных при числе метастазов ≤ 3 в группе симультанных операций не достигнута (33; н|д) и статистически не отличалась от группы этапного хирургического лечения, где медиана также не достигнута, $p=0,6$. Общая выживаемость больных при числе метастазов > 3 в группе симультанных операций составила 31 (26;37) месяц и статистически не отличалась от группы этапного хирургического лечения – 18 (11;32) месяцев, $p=0,08$. Медиана общей выживаемости больных при размере наибольшего метастаза в печени < 5 см в группе симультанных операций составила 40 (30; н|д) месяцев и статистически не отличалась от группы этапного хирургического лечения – 36 (18;44) месяцев, $p=0,2$. Таким образом, наблюдается одинаковый прогноз общей выживаемости при размере наибольшего очага в печени < 5 см. Общая выживаемость больных при размере наибольшего метастаза в печени ≥ 5 см в группе симультанных операций не достигнута (15; н|д) и статистически значимо превосходила медиану в группе этапного хирургического лечения – 13 (7; н|д) месяцев, $p=0,029$. Медиана общей выживаемости больных при нормальном значении уровня СА-19,9 в группе симультанных операций не достигнута (30; н|д) и была статистически значимо больше в сравнении с группой этапного хирургического лечения – 25 (17; н|д) месяцев, $p=0,004$. Медиана общей выживаемости больных при значении уровня

СА-19,9 выше нормы в группе симультанных операций составила 26 (12;35) месяцев и статистически не различалась в сравнении с группой этапного хирургического лечения – 16 (4; 31) месяцев, $p=0,7$.

Таким образом, при наличии однородных факторов прогноза наилучшая общая выживаемость наблюдается при симультанных операциях в сравнении с этапным хирургическим лечением, исключая фактор «число метастазов», как один из основных косвенных признаков биологии опухоли, при котором наблюдается одинаковая выживаемость. Также при более 4 метастатически пораженных регионарных лимфоузлах, более 3 метастазах в печени, размере наибольшего метастаза менее 5см и при уровне СА-19,9 выше нормы статистической разницы между пациентами, перенесшими симультанные и этапные операции не получено. Стоит отметить отсутствие влияния на общую выживаемость ответа опухоли на неoadьювантную химиотерапию.

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 2,1см 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 клиничко-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 симульных 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

. Показанием к безопасному выполнению симультанной 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 симультанная операция, которая может быть выполнена в любом специализированном онкологическом отделении. Если при синхронных метастазах в печени требуется её обширная резекция, симультанная операция возможна только в специализированных отделениях, где в штате имеется хирург-гепатолог.

3. Симультанные 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ALPPS - (от англ. Associated Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy) Разделение печени и перевязка правой ветви воротной вены для этапной резекции печени

сma – comprehensive meta-analysis

NOS – Newcastle Ottawa

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

БВ – безрецидивная выживаемость

ГПДР – гастропанкреатодуоденальная резекция

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свёртывание

ДИ 95% – доверительный интервал

КРР – колоректальный рак

ЛГЭ – левосторонняя гемигепатэктомия

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

н|д – не достигнута

ОВ – общая выживаемость

ОР – отношение рисков

ОШ – отношение шансов

ПГЭ – правосторонняя гемигепатэктомия

ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная компьютерная томография

РЛГЭ – расширенная левосторонняя гемигепатэктомия

РПГЭ – расширенная правосторонняя гемигепатэктомия

РЭА – раковоэмбриональный антиген

СА-19,9 – карбоангидратный антиген

СО – симультанные операции

ТЭМ – трансанальная эндомикрохирургия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФВ – фракция выброса сердца

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭХЛ – этапное хирургическое лечение

ЭХО-КГ – Эхокардиография сердца

ЭВВ – эмболизация ветви воротной вены

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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вишневский, В. А. Метастазы колоректального рака в печени. Анализ отдаленных результатов применения радиочастотной термоабляции / Вишневский, В. А. Ионкин, Д. А. Жаворонкова, О. И. Шуракова, А. Б. Чжао // Российский онкологический журнал. – 2014. – № 4(19). – С. 21.
2. Воробьев, Г.И. Хирургическая тактика у больных раком толстой кишки с метастазами в печень / Г.И. Воробьев, Т.С. Одарюк, Ю.А. Шелыгин, П.В. Еропкин // Колопроктология. – 2002 –Т. 2. – С. 2-4.
3. Восканян, С. Э. Alrrs в преодолении малого остаточного объема печени при альвеококкозе / Восканян С. Э., Артемьев А. И., Найденов Е. В., Колышев И. Ю., Забежинский Д. А., Шабалин М. В., Башков А. Н., Григорьева О. О., Щербин В. В., Журбин А. С. // Анналы хирургической гепатологии. – 2018. – № 4 (23).
4. Ефанов, М. Г. Трансплантационные технологии в резекционной хирургии местнораспространенных новообразований печени / М. Г. Ефанов, Р. Б. Алиханов, В. А. Вишневский // Анналы хирургической гепатологии. – 2018. – № 4 (23).
5. Мамонтов, К. Г. Лечебная тактика при метастазах колоректального рака в печени с неблагоприятным прогнозом / К. Г. Мамонтов, Ю. И. Патютко, А. Г. Котельников, А. А. Пономаренко, А. Ф. Лазарев // Анналы хирургической гепатологии. – 2014. – № 4(19). – С. 11-20.
6. Патютко, Ю. И. Гемигепатэктомия в лечении больных резектабельными метастазами колоректального рака в печени с неблагоприятным прогнозом / Ю. И. Патютко, А. Г. Котельников, К. Г. Мамонтов, Д. В. Подлужный, А. А. Пономаренко // Вопросы онкологии. – 2015. – № 3(61). – С. 439-447.
7. Патютко, Ю. И. Хирургическая тактика в лечении колоректального рака с синхронными метастазами в печень / Ю. И. Патютко, Е. С. Чучуев, Д. В. Подлужный, А. Н. Поляков, М. Г. Агафонова // Онкологическая колопроктология. – 2011. № 2. – С. 13-19.
8. Патютко Ю.И. Обширные резекции печени с предоперационной химиотерапией по поводу метастазов колоректального рака с высоким риском осложнений / Ю.И. Патютко, К.Г. Мамонтов, А.Г. Котельников, А.А. Пономаренко, А.Ф. Лазарев // Российский онкологический журнал. – 2014. – №2(19). – С. 4-11.
9. Пономаренко, А. А. Метаанализ результатов симультанных и этапных операций у больных с синхронными метастазами колоректального рака в печени / А. А. Пономаренко, Ю. А. Шелыгин, Е. Г. Рыбаков, С. И. Ачкасов // Колопроктология. – 2017. – № 3(61). – С. 6-21.
10. Сидоров, Д. В. Новый метод микроволновой абляции злокачественных новообразований печени / Д. В. Сидоров, Н. А. Гришин, М. В. Ложкин, В. А. Вишневский, Л. О. Петров // Онкохирургия – № 1(4). – С. 50-54.

11. Скипенко, О. Г. Анализ отдаленных результатов комбинированного лечения больных метастазами колоректального рака в печени с использованием международной базы данных LiverMetSurvey / О. Г. Скипенко, Л. О. Полищук, А. Л. Беджанян, М. И. Секачева, Н. К. Чардаров, Н. Н. Багмет // *Анналы хирургической гепатологии* – № 3(17). – С. 17-26.
12. Abbott, D. E. Optimizing clinical and economic outcomes of surgical therapy for patients with colorectal cancer and synchronous liver metastases / D. E. Abbott, S. B. Cantor, C. Y. Hu, T. A. Aloia, Y. N. You, S. Nguyen, G. J. Chang // *J Am Coll Surg.* – 2012. – № 2(215). – P. 262-70.
13. Adam, R. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus / R. Adam, A. De Gramont, J. Figueras, A. Guthrie, N. Kokudo, F. Kunstlinger, E. Loyer, G. Poston, P. Rougier, L. Rubbia-Brandt, A. Sobrero, J. Tabernero, C. Teh, E. Van Cutsem // *Oncologist.* – 2012. – № 10(17). – P. 1225-39.
14. Adam, R. Evolution of neoadjuvant therapy for extended hepatic metastases--have we reached our (non-resectable) limit? / R. Adam, E. Hoti, L. C. Bredt // *J Surg Oncol.* – 2010. – № 8(102). – P. 922-31.
15. Adam, R. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? / R. Adam, G. Pascal, D. Castaing, D. Azoulay, V. Delvart, B. Paule, F. Levi, H. Bismuth // *Ann Surg.* – 2004. – № 6(240). – P. 1052-61; discussion 1061-4.
16. Araujo, R. Comparison between perioperative and postoperative chemotherapy after potentially curative hepatic resection for metastatic colorectal cancer / R. Araujo, M. Gonen, P. Allen, L. Blumgart, R. DeMatteo, Y. Fong, N. Kemeny, W. Jarnagin, M. D'Angelica // *Ann Surg Oncol.* – 2013. – № 13(20). – P. 4312-21.
17. Baltatzis, M. Colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: Systematic review of reports comparing synchronous surgery with sequential bowel-first or liver-first approaches / M. Baltatzis, A. K. Chan, S. Jegatheeswaran, J. M. Mason, A. K. Siriwardena // *Eur J Surg Oncol.* – 2016. – № 2(42). – P. 159-65.
18. Benoist, S. Treatment strategy for patients with colorectal cancer and synchronous irresectable liver metastases / S. Benoist, K. Pautrat, E. Mitry, P. Rougier, C. Penna, B. Nordlinger // *Br J Surg.* – 2005. – № 9(92). – P. 1155-60.
19. Bernasconi, M. Randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery in patients with rectal cancer (*Br J Surg* 2009; 96: 982-989)/ M. Bernasconi, J. Metzger // *Br J Surg.* – 2010. – № 4(97). – P. 619-20; author reply 620.
20. Bilimoria, K. Y. Laparoscopic-assisted vs. open colectomy for cancer: comparison of short-term outcomes from 121 hospitals / K. Y. Bilimoria, D. J. Bentrem, R. P. Merkow, H. Nelson, E. Wang, C. Y. Ko, N. J. Soper // *J Gastrointest Surg.* – 2008. – № 11(12). – P. 2001-9.
21. Bokemeyer, C. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study / C. Bokemeyer, I. Bondarenko, J. T. Hartmann, F. de Braud, G. Schuch, A. Zobel, I. Celik, M. Schlichting, P. Koralewski // *Ann Oncol.* – 2011. – № 7(22). – P. 1535-46.

22. Bolton, J. S. Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma / J. S. Bolton, G. M. Fuhrman // *Ann Surg.* – 2000. – № 5(231). – P. 743-51.
23. Bonney, G. K. Role of neoadjuvant chemotherapy in resectable synchronous colorectal liver metastasis; An international multi-center data analysis using LiverMetSurvey / G. K. Bonney, C. Coldham, R. Adam, G. Kaiser, E. Barroso, L. Capussotti, C. Laurent, C. Verhoef, G. Nuzzo, D. Elias, R. Lapointe, C. Hubert, S. Lopez-Ben, M. Krawczyk, D. F. Mirza // *J Surg Oncol.* – 2015. – № 6(111). – P. 716-24.
24. Bosset, J. F. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer / J. F. Bosset, L. Collette, G. Calais, L. Mineur, P. Maingon, L. Radosevic-Jelic, A. Daban, E. Bardet, A. Beny, J. C. Ollier // *N Engl J Med.* – 2006. – № 11(355). – P. 1114-23.
25. Braga, M. Laparoscopic resection in rectal cancer patients: outcome and cost-benefit analysis / M. Braga, M. Frasson, A. Vignali, W. Zuliani, G. Capretti, V. Di Carlo // *Dis Colon Rectum.* – 2007. – № 4(50). – P. 464-71.
26. Chong, G. Improving long-term outcomes for patients with liver metastases from colorectal cancer / G. Chong, D. Cunningham // *J Clin Oncol.* – 2005. – № 36(23). – P. 9063-6.
27. Chua, T. C. Systematic review of randomized and nonrandomized trials of the clinical response and outcomes of neoadjuvant systemic chemotherapy for resectable colorectal liver metastases / T. C. Chua, A. Saxena, W. Liauw, A. Kokandi, D. L. Morris // *Ann Surg Oncol.* – 2010. – № 2(17). – P. 492-501.
28. Cummings, L. C. Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population-based study / L. C. Cummings, J. D. Payes, G. S. Cooper // *Cancer.* – 2007. – № 4(109). – P. 718-26.
29. de Haas, R. J. Comparison of simultaneous or delayed liver surgery for limited synchronous colorectal metastases / R. J. de Haas, R. Adam, D. A. Wicherts, D. Azoulay, H. Bismuth, E. Vibert, C. Salloum, F. Perdigao, A. Benkabbou, D. Castaing // *Br J Surg.* – 2010. – № 8(97). – P. 1279-89.
30. de Jong, M. C. Repeat curative intent liver surgery is safe and effective for recurrent colorectal liver metastasis: results from an international multi-institutional analysis / M. C. de Jong, S. C. Mayo, C. Pulitano, S. Lanella, D. Ribero, J. Strub, C. Hubert, J. F. Gigot, R. D. Schulick, M. A. Choti, L. Aldrighetti, G. Mentha, L. Capussotti, T. M. Pawlik // *J Gastrointest Surg.* – 2009. – № 12(13). – P. 2141-51.
31. de Jong, M. C. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients / M. C. de Jong, C. Pulitano, D. Ribero, J. Strub, G. Mentha, R. D. Schulick, M. A. Choti, L. Aldrighetti, L. Capussotti, T. M. Pawlik // *Ann Surg.* – 2009. – № 3(250). – C. 440-8.
32. De Rosa, A. "Liver-first" approach for synchronous colorectal liver metastases: is this a justifiable approach? / A. De Rosa, D. Gomez, A. Brooks, I. C. Cameron // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2013. – № 3(20). – P. 263-70.
33. Douillard, J. Y. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer / J. Y. Douillard, S. Siena, J. Cassidy, J. Tabernero, R. Burkes, M. Barugel, Y. Humblet, G. Bodoky, D. Cunningham, J. Jassem, F. Rivera, I. Kocakova, P. Ruff, M. Blasinska-

- Morawiec, M. Smakal, J. L. Canon, M. Rother, K. S. Oliner, Y. Tian, F. Xu, R. Sidhu // *Ann Oncol.* – 2014. – № 7(25). – P. 1346-55.
34. Ejaz, A. Synchronous primary colorectal and liver metastasis: impact of operative approach on clinical outcomes and hospital charges / A. Ejaz, E. Semenov, G. Spolverato, Y. Kim, D. Tanner, J. Hundt, T. M. Pawlik // *HPB (Oxford)*. – 2014. – № 12(16). – C. 1117-26.
35. Faron, M. Impact of preoperative and postoperative FOLFOX chemotherapies in patients with resectable colorectal liver metastasis / M. Faron, M. Chirica, H. Tranchard, P. Balladur, A. de Gramont, P. Afchain, T. Andre, F. Paye // *J Gastrointest Cancer.* – 2014. – № 3(45). – P. 298-306.
36. Finch, R. J. Effect of type of resection on outcome of hepatic resection for colorectal metastases / R. J. Finch, H. Z. Malik, Z. Z. Hamady, A. Al-Mukhtar, R. Adair, K. R. Prasad, J. P. Lodge, G. J. Toogood // *Br J Surg.* – 2007. – № 10(94). – C. 1242-8.
37. Folprecht, G. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial / G. Folprecht, T. Gruenberger, W. O. Bechstein, H. R. Raab, F. Lordick, J. T. Hartmann, H. Lang, A. Frilling, J. Stoehlmacher, J. Weitz, R. Konopke, C. Stroszczyński, T. Liersch, D. Ockert, T. Herrmann, E. Goekkurt, F. Parisi, C. H. Kohne // *Lancet Oncol.* – 2010. – № 1(11). – P. 38-47.
38. Fong, Y. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases / Y. Fong, J. Fortner, R. L. Sun, M. F. Brennan, L. H. Blumgart // *Ann Surg.* – 1999. – № 3(230). – P. 309-18; discussion 318-21.
39. Fukami, Y. Simultaneous resection for colorectal cancer and synchronous liver metastases / Y. Fukami, Y. Kaneoka, A. Maeda, Y. Takayama, S. Onoe, M. Isogai // *Surg Today.* – 2016. – № 2(46). – C. 176-82.
40. Gonzalez, H. D. Practical questions in liver metastases of colorectal cancer: general principles of treatment / H. D. Gonzalez, J. Figueras // *HPB (Oxford)*. – 2007. – № 4(9). – C. 251-8.
41. Gruenberger, T. Treatment sequence of synchronously (liver) metastasized colon cancer / T. Gruenberger, G. Beets, J. L. Van Laethem, P. Rougier, A. Cervantes, J. Y. Douillard, J. Figueras, B. Gruenberger, D. G. Haller, R. Labianca, G. Maleux, A. Roth, M. Ducreux, W. Schmiegel, T. Seufferlein, E. Van Cutsem // *Dig Liver Dis.* – 2016. – № 10(48). – P. 1119-23.
42. Jiang, W. Intraoperative blood loss independently predicts survival and recurrence after resection of colorectal cancer liver metastasis / W. Jiang, Y. J. Fang, X. J. Wu, F. L. Wang, Z. H. Lu, R. X. Zhang, P. R. Ding, W. H. Fan, Z. Z. Pan, W. De-Sen // *PLoS One.* – 2013. – № 10(8). – P. e76125.
43. John, S. K. Prognostic factors and survival after resection of colorectal liver metastasis in the era of preoperative chemotherapy: an 11-year single-centre study / S. K. John, S. M. Robinson, S. Rehman, B. Harrison, A. Vallance, J. J. French, B. C. Jaques, R. M. Charnley, D. M. Manas, S. A. White // *Dig Surg.* – 2013. – № 4-6(30). – P. 293-301.

44. Jung, S. W. Risk factors for cancer recurrence or death within 6 months after liver resection in patients with colorectal cancer liver metastasis / S. W. Jung, D. S. Kim, Y. D. Yu, J. H. Han, S. O. Suh // *Ann Surg Treat Res.* – 2016. – № 5(90). – P. 257-64.
45. Kapiteijn, E. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer / E. Kapiteijn, C. A. Marijnen, I. D. Nagtegaal, H. Putter, W. H. Steup, T. Wiggers, H. J. Rutten, L. Pahlman, B. Glimelius, J. H. van Krieken, J. W. Leer, C. J. van de Velde // *N Engl J Med.* – 2001. – № 9(345). – P. 638-46.
46. Karoui, M. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases / M. Karoui, C. Penna, M. Amin-Hashem, E. Mitry, S. Benoist, B. Franc, P. Rougier, B. Nordlinger // *Ann Surg.* – 2006. – № 1(243). – C. 1-7.
47. Kawamura, J. Clinical efficacy of liver resection after downsizing systemic chemotherapy for initially unresectable liver metastases / J. Kawamura, T. Yazawa, K. Sumida, Y. Kida, R. Ogawa, M. Tani, J. Kawasoe, M. Yamamoto, H. Harada, H. Yamamoto, M. Zaima // *World J Surg Oncol.* – 2016. – №4(14). – P. 56.
48. Khoo, E. Systematic review of systemic adjuvant, neoadjuvant and perioperative chemotherapy for resectable colorectal-liver metastases / E. Khoo, S. O'Neill, E. Brown, S. J. Wigmore, E. M. Harrison // *HPB (Oxford).* – 2016. – № 6(18). – P. 485-93.
49. Kingham, T. P. Colonic anastomotic leak: risk factors, diagnosis, and treatment / T. P. Kingham, H. L. Pachter // *J Am Coll Surg.* – 2009. – № 2(208). – P. 269-78.
50. Lalmahomed, Z. S. Anatomical versus nonanatomical resection of colorectal liver metastases: is there a difference in surgical and oncological outcome? / Z. S. Lalmahomed, N. Ayez, A. E. van der Pool, J. Verheij, I. J. JN, C. Verhoef // *World J Surg.* – 2011. – № 3(35). – P. 656-61.
51. Lam, V. W. A systematic review of a liver-first approach in patients with colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases / V. W. Lam, J. M. Laurence, T. Pang, E. Johnston, M. J. Hollands, H. C. Pleass, A. J. Richardson // *HPB (Oxford).* – 2014. – № 2(16). – C. 101-8.
52. Leporrier, J. A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer / J. Leporrier, J. Maurel, L. Chiche, S. Bara, P. Segol, G. Launoy // *Br J Surg.* – 2006. – № 4(93). – P. 465-74.
53. Li, Y. Simultaneous hepatic resection benefits patients with synchronous colorectal cancer liver metastases / Y. Li, X. Bi, J. Zhao, Z. Huang, J. Zhou, Z. Li, Y. Zhang, H. Zhao, J. Cai // *Chin J Cancer Res.* – 2016. – № 5(28). – P. 528-535.
54. Liberati, A. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration / A. Liberati, D. G. Altman, J. Tetzlaff, C. Mulrow, P. C. Gotzsche, J. P. Ioannidis, M. Clarke, P. J. Devereaux, J. Kleijnen, D. Moher // *Bmj.* – 2009. – V. 339. – P. b2700.
55. Lubezky, N. Is there a survival benefit to neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy, combined with surgery for resectable colorectal liver metastases? / N. Lubezky, R. Geva, E. Shmueli, R. Nakache, J. M. Klausner, A. Figer, M. Ben-Haim // *World J Surg.* – 2009. – № 5(33). – P. 1028-34.
56. Manfredi, S. Incidence and patterns of recurrence after resection for cure of colonic cancer in a well defined population / S. Manfredi, A. M. Bouvier, C. Lepage, C. Hatem, V. Dancourt, J. Faivre // *Br J Surg.* – 2006. – № 9(93). – P. 1115-22.

57. Margonis, G. A. Blood loss and outcomes after resection of colorectal liver metastases / G. A. Margonis, Y. Kim, M. Samaha, S. Buettner, K. Sasaki, F. Gani, N. Amini, T. M. Pawlik // *J Surg Res.* – 2016. – № 2(202). – P. 473-80.
58. Martin, R. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis / R. Martin, P. Paty, Y. Fong, A. Grace, A. Cohen, R. DeMatteo, W. Jarnagin, L. Blumgart // *J Am Coll Surg.* – 2003. – № 2(197). – P. 233-41; discussion 241-2.
59. Mayo, S. C. Surgical management of patients with synchronous colorectal liver metastasis: a multicenter international analysis / S. C. Mayo, C. Pulitano, H. Marques, J. Lamelas, C. L. Wolfgang, W. de Saussure, M. A. Choti, I. Gindrat, L. Aldrighetti, E. Barroso, G. Mentha, T. M. Pawlik // *J Am Coll Surg.* – 2013. – № 4(216). – P. 707-16; discussion 716-8.
60. Mentha, G. Operative management of colorectal liver metastases / G. Mentha, S. Terraz, A. Andres, C. Toso, L. Rubbia-Brandt, P. Majno // *Semin Liver Dis.* – 2013. – № 3(33). – P. 262-72.
61. Meulenbeld, H. J. Significant improvement in survival of patients presenting with metastatic colon cancer in the south of The Netherlands from 1990 to 2004 / H. J. Meulenbeld, L. N. van Steenbergen, M. L. Janssen-Heijnen, V. E. Lemmens, G. J. Creemers // *Ann Oncol.* – 2008. – № 9(19). – P. 1600-4.
62. Mise, Y. Parenchymal-sparing Hepatectomy in Colorectal Liver Metastasis Improves Salvageability and Survival / Y. Mise, T. A. Aloia, K. W. Brudvik, L. Schwarz, J. N. Vauthey, C. Conrad // *Ann Surg.* – 2016. – № 1(263). – C. 146-52.
63. Moris, D. Parenchymal-Sparing Versus Anatomic Liver Resection for Colorectal Liver Metastases: a Systematic Review / D. Moris, S. Ronnekleiv-Kelly, A. A. Rahnemai-Azar, E. Felekouras, M. Dillhoff, C. Schmidt, T. M. Pawlik // *J Gastrointest Surg.* – 2017. – № 6(21). – P. 1076-1085.
64. Muangkaew, P. Outcomes of Simultaneous Major Liver Resection and Colorectal Surgery for Colorectal Liver Metastases / P. Muangkaew, J. Y. Cho, H. S. Han, Y. S. Yoon, Y. Choi, J. Y. Jang, H. Choi, J. S. Jang, S. U. Kwon // *J Gastrointest Surg.* – 2016. – № 3(20). – P. 554-63.
65. Nanji, S. Up-front hepatic resection for metastatic colorectal cancer results in favorable long-term survival / S. Nanji, S. Cleary, P. Ryan, M. Guindi, S. Selvarajah, H. Al-Ali, P. Grieg, I. McGilvary, B. Taylor, A. Wei, C. A. Moulton, S. Gallinger // *Ann Surg Oncol.* – 2013. – № 1(20). – P. 295-304.
66. Nelson, H. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer / H. Nelson, D. J. Sargent, H. S. Wieand, J. Fleshman, M. Anvari, S. J. Stryker, R. W. Beart Jr., M. Hellinger, R. Flanagan Jr., W. Peters, D. Ota // *N Engl J Med.* – 2004. – № 20(350). – P. 2050-9.
67. Nesbakken, A. Anastomotic leak following mesorectal excision for rectal cancer: true incidence and diagnostic challenges / A. Nesbakken, K. Nygaard, O. C. Lunde, J. Blucher, O. Gjertsen, R. Dullerud // *Colorectal Dis.* – 2005. – № 6(7). – P. 576-81.
68. Nigri, G. Neoadjuvant chemotherapy for resectable colorectal liver metastases: what is the evidence? Results of a systematic review of comparative studies / G. Nigri, N.

- Petruciani, F. Ferla, M. La Torre, P. Aurello, G. Ramacciato // *Surgeon*. – 2015. – № 2(13). – P. 83-90.
69. Nordlinger, B. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Francaise de Chirurgie / B. Nordlinger, M. Guiguet, J. C. Vaillant, P. Balladur, K. Boudjema, P. Bachellier, D. Jaeck // *Cancer*. – 1996. – № 7(77). – P. 1254-62.
70. Nordlinger, B. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial / B. Nordlinger, H. Sorbye, B. Glimelius, G. J. Poston, P. M. Schlag, P. Rougier, W. O. Bechstein, J. N. Primrose, E. T. Walpole, M. Finch-Jones, D. Jaeck, D. Mirza, R. W. Parks, M. Mauer, E. Tanis, E. Van Cutsem, W. Scheithauer, T. Gruenberger // *Lancet Oncol*. – 2013. – № 12(14). – P. 1208-15.
71. Oh, S. Y. Comparison of oncological outcomes between neoadjuvant and adjuvant chemotherapy combined with surgery for resectable synchronous colorectal liver metastases / S. Y. Oh, D. Y. Kim, Y. B. Kim, K. W. Suh // *J Surg Res*. – 2013. – № 2(182). – P. 257-63.
72. Okines, A. Surgery with curative-intent in patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer First BEAT and the randomised phase-III NO16966 trial / A. Okines, O. D. Puerto, D. Cunningham, I. Chau, E. Van Cutsem, L. Saltz, J. Cassidy // *Br J Cancer*. – 2009. – № 7(101). – P. 1033-8.
73. Olthof, P. B. High mortality after ALPPS for perihilar cholangiocarcinoma: case-control analysis including the first series from the international ALPPS registry / P. B. Olthof, R. J. Coelen, J. K. Wiggers, B. Groot Koerkamp, M. Malago, R. Hernandez-Alejandro, S. A. Topp, M. Vivarelli, L. A. Aldrighetti, R. Robles Campos, K. J. Oldhafer, W. R. Jarnagin, T. M. van Gulik // *HPB (Oxford)*. – 2017.10.1016/j.hpb.2016.10.008.
74. Pamecha, V. Prospective evaluation of two-stage hepatectomy combined with selective portal vein embolisation and systemic chemotherapy for patients with unresectable bilobar colorectal liver metastases / V. Pamecha, B. Nedjat-Shokouhi, K. Gurusamy, G. K. Glantzounis, D. Sharma, B. R. Davidson // *Dig Surg*. – 2008. – № 5(25). – P. 387-93.
75. Pawlik, T. M. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases / T. M. Pawlik, R. D. Schulick, M. A. Choti // *Oncologist*. – 2008. – № 1(13). – P. 51-64.
76. Primrose, J. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial / J. Primrose, S. Falk, M. Finch-Jones, J. Valle, D. O'Reilly, A. Siriwardena, J. Hornbuckle, M. Peterson, M. Rees, T. Iveson, T. Hickish, R. Butler, L. Stanton, E. Dixon, L. Little, M. Bowers, S. Pugh, O. J. Garden, D. Cunningham, T. Maughan, J. Bridgewater // *Lancet Oncol*. – 2014. – № 6(15). – P. 601-11.
77. Qureshi, M. S. Synchronous resection of colorectal cancer and liver metastases: comparative views of colorectal and liver surgeons / M. S. Qureshi, P. J. Goldsmith, S. Maslekar, K. R. Prasad, I. D. Botterill // *Colorectal Dis*. – 2012. – № 8(14). – P. e477-85.
78. Reddy, S. K. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis / S. K. Reddy, T. M. Pawlik, D. Zorzi, A. L. Gleisner, D. Ribero, L. Assumpcao, A. S. Barbas, E. K. Abdalla, M. A. Choti, J. N.

Vauthey, K. A. Ludwig, C. R. Mantyh, M. A. Morse, B. M. Clary // *Ann Surg Oncol.* – 2007. – № 12(14). – P. 3481-91.

79. Sadot, E. Resection margin and survival in 2368 patients undergoing hepatic resection for metastatic colorectal cancer: surgical technique or biologic surrogate? / E. Sadot, B. Groot Koerkamp, J. N. Leal, J. Shia, M. Gonen, P. J. Allen, R. P. DeMatteo, T. P. Kingham, N. Kemeny, L. H. Blumgart, W. R. Jarnagin, M. I. D'Angelica // *Ann Surg.* – 2015. – № 3(262). – P. 476-85; discussion 483-5.

80. Sakamoto, Y. Surgical outcomes after resection of both hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancer / Y. Sakamoto, Y. Sakaguchi, E. Oki, K. Minami, Y. Toh, T. Okamura // *World J Surg.* – 2012. – № 11(36). – P. 2708-13.

81. Schadde, E. Early survival and safety of ALPPS: first report of the International ALPPS Registry / E. Schadde, V. Ardiles, R. Robles-Campos, M. Malago, M. Machado, R. Hernandez-Alejandero, O. Soubrane, A. A. Schnitzbauer, D. Raptis, C. Tschuor, H. Petrowsky, E. De Santibanes, P. A. Clavien // *Ann Surg.* – 2014. – № 5(260). – P. 829-36; discussion 836-8.

82. Schnitzbauer, A. A. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings / A. A. Schnitzbauer, S. A. Lang, H. Goessmann, S. Nadalin, J. Baumgart, S. A. Farkas, S. Fichtner-Feigl, T. Lorf, A. Goralcyk, R. Horbelt, A. Kroemer, M. Loss, P. Rummele, M. N. Scherer, W. Padberg, A. Konigsrainer, H. Lang, A. Obed, H. J. Schlitt // *Ann Surg.* – 2012. – № 3(255). – P. 405-14.

83. She, W. H. Defining an optimal surgical strategy for synchronous colorectal liver metastases: staged versus simultaneous resection? / W. H. She, A. C. Chan, R. T. Poon, T. T. Cheung, K. S. Chok, S. C. Chan, C. M. Lo // *ANZ J Surg.* – 2015. – № 11(85). – P. 829-33.

84. Silberhumer, G. R. Long-term oncologic outcomes for simultaneous resection of synchronous metastatic liver and primary colorectal cancer / G. R. Silberhumer, P. B. Paty, B. Denton, J. Guillem, M. Gonen, R. L. Araujo, G. M. Nash, L. K. Temple, P. J. Allen, R. P. DeMatteo, M. R. Weiser, W. D. Wong, W. R. Jarnagin, M. I. D'Angelica, Y. Fong // *Surgery.* – 2016. – № 1(160). – P. 67-73.

85. Silberhumer, G. R. Simultaneous resection for rectal cancer with synchronous liver metastasis is a safe procedure / G. R. Silberhumer, P. B. Paty, L. K. Temple, R. L. Araujo, B. Denton, M. Gonen, G. M. Nash, P. J. Allen, R. P. DeMatteo, J. Guillem, M. R. Weiser, D'Angelica, W. R. Jarnagin, D. W. Wong, Y. Fong // *Am J Surg.* – 2015. – № 6(209). – P. 935-42.

86. Siriwardena, A. K. Management of colorectal cancer presenting with synchronous liver metastases / A. K. Siriwardena, J. M. Mason, S. Mullaitha, H. C. Hancock, S. Jegatheeswaran // *Nat Rev Clin Oncol.* – 2014. – № 8(11). – P. 446-59.

87. Slessor, A. A. The management of rectal cancer with synchronous liver metastases: a modern surgical dilemma / A. A. Slessor, A. Bhangu, G. Brown, S. Mudan, P. P. Tekkis // *Tech Coloproctol.* – 2013. – № 1(17). – P. 1-12.

88. Slessor, A. A. Outcomes of simultaneous resections for patients with synchronous colorectal liver metastases / A. A. Slessor, M. Chand, R. Goldin, G. Brown, P. P. Tekkis, S. Mudan // *Eur J Surg Oncol.* – 2013. – № 12(39). – P. 1384-93.

89. Slessor, A. A. A meta-analysis comparing simultaneous versus delayed resections in patients with synchronous colorectal liver metastases / A. A. Slessor, C. Simillis, R. Goldin, G. Brown, S. Mudan, P. P. Tekkis // *Surg Oncol.* – 2013. – №1(22). – P. 36-47.
90. Slupski, M. Outcomes of simultaneous and delayed resections of synchronous colorectal liver metastases / M. Slupski, Z. Włodarczyk, M. Jasinski, M. Masztalerz, J. Tujakowski // *Can J Surg.* – 2009. – № 6(52). – P. E241-4.
91. Tanaka, K. Role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of multiple colorectal metastases to the liver / K. Tanaka, R. Adam, H. Shimada, D. Azoulay, F. Levi, H. Bismuth // *Br J Surg.* – 2003. – № 8(90). – P. 963-9.
92. Tanaka, K. Preliminary results of 'liver-first' reverse management for advanced and aggressive synchronous colorectal liver metastases: a propensity-matched analysis / K. Tanaka, T. Murakami, K. Matsuo, Y. Hiroshima, I. Endo, Y. Ichikawa, M. Taguri, K. Koda // *Dig Surg.* – 2015. – № 1(32). – P. 16-22.
93. Truant, S. Tumour biology of colorectal liver metastasis is a more important factor in survival than surgical margin clearance in the era of modern chemotherapy regimens / S. Truant, C. Sequier, E. Leteurtre, E. Boleslawski, M. Elamrani, G. Huet, A. Duhamel, M. Hebbbar, F. R. Pruvot // *HPB (Oxford).* – 2015. – № 2(17). – P. 176-84.
94. Van Cutsem, E. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status / E. Van Cutsem, C. H. Kohne, I. Lang, G. Folprecht, M. P. Nowacki, S. Cascinu, I. Shchepotin, J. Maurel, D. Cunningham, S. Tejpar, M. Schlichting, A. Zubeł, I. Celik, P. Rougier, F. Ciardiello // *J Clin Oncol.* – 2011. – № 15(29). – P. 2011-9.
95. van der Pas, M. H. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial / M. H. van der Pas, E. Haglind, M. A. Cuesta, A. Furst, A. M. Lacy, W. C. Hop, H. J. Bonjer // *Lancet Oncol.* – 2013. – № 3(14). – P. 210-8.
96. Vassiliou, I. Surgical approaches of resectable synchronous colorectal liver metastases: timing considerations / I. Vassiliou, N. Arkadopoulos, T. Theodosopoulos, G. Fragulidis, A. Marinis, A. Kondi-Paphiti, L. Samanides, A. Polydorou, C. Gennatas, D. Voros, V. Smyrniotis // *World J Gastroenterol.* – 2007. – № 9(13). – P. 1431-4.
97. Vauthey, J. N. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases / J. N. Vauthey, T. M. Pawlik, D. Ribero, T. T. Wu, D. Zorzi, P. M. Hoff, H. Q. Xiong, C. Eng, G. Y. Lauwers, M. Mino-Kenudson, M. Risio, A. Muratore, L. Capussotti, S. A. Curley, E. K. Abdalla // *J Clin Oncol.* – 2006. – № 13(24). – P. 2065-72.
98. Vigano, L. Liver resection for colorectal metastases after chemotherapy: impact of chemotherapy-related liver injuries, pathological tumor response, and micrometastases on long-term survival / L. Vigano, L. Capussotti, G. De Rosa, W. O. De Saussure, G. Mentha, L. Rubbia-Brandt // *Ann Surg.* – 2013. – № 5(258). – P. 731-40; discussion 741-2.
99. Welsh, F. K. Propensity score-matched outcomes analysis of the liver-first approach for synchronous colorectal liver metastases / F. K. Welsh, K. Chandrakumaran, T. G. John, A. B. Cresswell, M. Rees // *Br J Surg.* – 2016. – № 5(103). – P. 600-6.

100. Wicherts, D. A. Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases / D. A. Wicherts, R. Miller, R. J. de Haas, G. Bitsakou, E. Vibert, L. A. Veilhan, D. Azoulay, H. Bismuth, D. Castaing, R. Adam // *Ann Surg.* – 2008. – № 6(248). – P. 994-1005.
101. Worni, M. Is there a role for simultaneous hepatic and colorectal resections? A contemporary view from NSQIP / M. Worni, C. R. Mantyh, I. Akushevich, R. Pietrobon, B. M. Clary // *J Gastrointest Surg.* – 2012. – № 11(16). – P. 2074-85.
102. Ye, L. C. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases / L. C. Ye, T. S. Liu, L. Ren, Y. Wei, D. X. Zhu, S. Y. Zai, Q. H. Ye, Y. Yu, B. Xu, X. Y. Qin, J. Xu // *J Clin Oncol.* – 2013. – № 16(31). – P. 1931-8.
103. Каприн, А. Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / А. Д. Каприн, В.В. Страинский, Г.В. Петрова // Москва: М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – 236 с.
104. Brouquet, A. Surgical Strategies for Synchronous Colorectal Liver Metastases in 156 Consecutive Patients: Classic, Combined or Reverse Strategy? / A. Brouquet, M. M. Mortenson, J.-N. Vauthey, M. A. Rodriguez-Bigas, M. J. Overman, G. J. Chang, S. Kopetz, C. Garrett, S. A. Curley, E. K. Abdalla // *Journal of the American College of Surgeons.* – 2010. – № 6(210). – P. 934-941.
105. Capussotti, L. Major Liver Resections Synchronous with Colorectal Surgery / L. Capussotti, A. Ferrero, L. Viganò, D. Ribero, R. L. Tesoriere, R. Polastri // *Annals of Surgical Oncology.* – 2006. – № 1(14). – P. 195-201.
106. Capussotti, L. Timing of Resection of Liver Metastases Synchronous to Colorectal Tumor: Proposal of Prognosis-Based Decisional Model / L. Capussotti, L. Viganò, A. Ferrero, R. Lo Tesoriere, D. Ribero, R. Polastri // *Annals of Surgical Oncology.* – 2007. – № 3(14). – P. 1143-1150.
107. Chua, H. K. Concurrent vs. Staged Colectomy and Hepatectomy for Primary Colorectal Cancer With Synchronous Hepatic Metastases / H. K. Chua, K. Sondena, G. G. Tsiotos, D. R. Larson, B. G. Wolff, D. M. Nagorney // *Diseases of the Colon & Rectum.* – 2004. – № 8(47). – P. 1310-1316.
108. Kaibori, M. Timing of Resection for Synchronous Liver Metastases from Colorectal Cancer / M. Kaibori, S. Iwamoto, M. Ishizaki, K. Matsui, T. Saito, K. Yoshioka, Y. Hamada, A. H. Kwon // *Digestive Diseases and Sciences.* – 2010. – № 11(55). – P. 3262-3270.
109. Luo, Y. Simultaneous Liver and Colorectal Resections Are Safe for Synchronous Colorectal Liver Metastases / Y. Luo, L. Wang, C. Chen, D. Chen, M. Huang, Y. Huang, J. Peng, P. Lan, J. Cui, S. Cai, J. Wang // *Journal of Gastrointestinal Surgery.* – 2010. – № 12(14). – P. 1974-1980.
110. Martin, R. C. G. Simultaneous Versus Staged Resection for Synchronous Colorectal Cancer Liver Metastases / R. C. G. Martin, V. Augenstein, N. P. Reuter, C. R. Scoggins, K. M. McMasters // *Journal of the American College of Surgeons.* – 2009. – № 5(208). – P. 842-850.
111. Moug, S. J. Evidence for a synchronous operative approach in the treatment of colorectal cancer with hepatic metastases: A case matched study / S. J. Moug, D. Smith,

- E. Leen, C. Roxburgh, P. G. Horgan // *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. – 2010. – № 4(36). – P. 365-370.
112. Muratore, A. Asymptomatic Colorectal Cancer with Un-Resectable Liver Metastases: Immediate Colorectal Resection or Up-Front Systemic Chemotherapy? / A. Muratore, D. Zorzi, H. Bouzari, M. Amisano, P. Massucco, E. Sperti, L. Capussotti // *Annals of Surgical Oncology*. – 2006. – № 2(14). – P. 766-770.
113. Network N. C. C. Colon Cancer (Version 2.2017). – 2017. – URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon_blocks.pdf.
114. Network N. C. C. Rectal Cancer (Version 3.2017). – 2017. – URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal_blocks.pdf (дата обращения: March 13, 2017).
115. Schmoll, H. J. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making / H. J. Schmoll, E. Van Cutsem, A. Stein, V. Valentini, B. Glimelius, K. Haustermans, B. Nordlinger, C. J. van de Velde, J. Balmana, J. Regula, I. D. Nagtegaal, R. G. Beets-Tan, D. Arnold, F. Ciardiello, P. Hoff, D. Kerr, C. H. Kohne, R. Labianca, T. Price, W. Scheithauer, A. Sobrero, J. Taberero, D. Aderka, S. Barroso, G. Bodoky, J. Y. Douillard, H. El Ghazaly, J. Gallardo, A. Garin, R. Glynne-Jones, K. Jordan, A. Meshcheryakov, D. Papamichail, P. Pfeiffer, I. Souglakos, S. Turhal, A. Cervantes // *Annals of Oncology*. – 2012. – № 10(23). – P. 2479-2516.
116. Tanaka, K. Outcome after simultaneous colorectal and hepatic resection for colorectal cancer with synchronous metastases / K. Tanaka, H. Shimada, K. Matsuo, Y. Nagano, I. Endo, H. Sekido, S. Togo // *Surgery*. – 2004. – № 3(136). – P. 650-659.
117. Tejpar, S. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer / S. Tejpar, E. Van Cutsem, G. Bodoky, F. Ciardiello, A. D'Hoore, E. Diaz-Rubio, J.-Y. Douillard, M. Ducreux, A. Falcone, A. Grothey, T. Gruenberger, A. Cervantes, K. Haustermans, V. Heinemann, P. Hoff, C.-H. Köhne, R. Labianca, A. Zaanani, J. Taïeb, P. Laurent-Puig, B. Ma, T. Maughan, K. Muro, N. Normanno, R. Adam, P. Österlund, W. J. G. Oyen, D. Papamichael, G. Pentheroudakis, P. Pfeiffer, T. J. Price, C. Punt, J. Ricke, A. Roth, A. Sobrero, R. Salazar, W. Scheithauer, H. J. Schmoll, J. Taberero, H. Wasan, T. Yoshino, D. Arnold, J. H. Van Krieken, D. Aderka, E. Aranda Aguilar, A. Bardelli, A. Benson // *Annals of Oncology*. – 2016. – № 8(27). – P. 1386-1422.
118. Thelen, A. Simultaneous versus staged liver resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer / A. Thelen, S. Jonas, C. Benckert, A. Spinelli, E. Lopez-Hänninen, B. Rudolph, U. Neumann, P. Neuhaus // *International Journal of Colorectal Disease*. – 2007. – № 10(22). – P. 1269-1276.
119. Turrini, O. Strategies for the treatment of synchronous liver metastasis / O. Turrini, F. Viret, J. Guiramand, B. Lelong, T. Bège, J. R. Delperro // *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. – 2007. – № 6(33). – P. 735-740.
120. Van Cutsem, E. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / E. Van Cutsem, A. Cervantes, B. Nordlinger, D. Arnold // *Annals of Oncology*. – 2014. – V. 25, № suppl 3. – P. iii1-iii9.

121. van der Pool, A. E. Optimizing the outcome of surgery in patients with rectal cancer and synchronous liver metastases / A. E. van der Pool, J. H. de Wilt, Z. S. Lalmahomed, A. M. Eggermont, J. N. Ijzermans, C. Verhoef // *British Journal of Surgery*. – 2010. – № 3(97). – P. 383-390.
122. Weber, J. C. Simultaneous resection of colorectal primary tumour and synchronous liver metastases / J. C. Weber, P. Bachellier, E. Oussoultzoglou, D. Jaeck // *British Journal of Surgery*. – 2003. – № 8(90). – C. 956-962.
123. Yan, T. D. Synchronous Resection of Colorectal Primary Cancer and Liver Metastases / T. D. Yan, F. Chu, D. Black, D. W. King, D. L. Morris // *World Journal of Surgery*. – 2007. – № 7(31). – P. 1496-1501.