

На правах рукописи

Торчуа Нина Рафаэлевна

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ РЕЗЕКЦИЯ ПЕЧЕНИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С
МЕТАСТАЗАМИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

14.01.17 – Хирургия

14.01.12 – Онкология

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2020

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

Научные руководители:

Шелыгин Юрий Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Кашников Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, заместитель директора по лечебной части ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

Котельников Алексей Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России.

Кригер Андрей Германович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения абдоминальной хирургии ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное общеобразовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « » 2020 года в « » часов на заседании диссертационного совета Д 208.021.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 123423, Москва, ул. Саляма Адила, дом 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации (123423, Москва, ул. Саляма Адила, дом 2.) и на сайте <http://www.new.gnck.ru>. Автореферат разослан «__» _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

Кандидат медицинских наук

Суровегин Евгений Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Резекция печени остается единственным методом, позволяющим существенно продлить жизнь больным с метастазами колоректального рака, соответствующей локализации [Adam R. et al., 2008; Pawlik T.M. et al., 2005]. «Золотым стандартом» в данной области хирургии, в настоящий момент, являются открытые вмешательства. При неопровержимых онкологических достоинствах, открытые резекции печени достаточно травматичны для пациентов, и сопряжены с такими осложнениями как: раневая инфекция, печеночная недостаточность, желчные свищи, кровотечения, сердечно-сосудистые нарушения, которые отмечаются примерно в 30 % случаев [Rees M. et al., 2008; Norlinger B. et al., 1996].

В конце XX века появились первые сообщения о выполнении лапароскопических резекций печени [Reich H. et al., 1991; Gagner M. 1992]. Но внедрение малоинвазивных технологий в хирургию печени происходило медленно, отчасти это было связано с анатомо-топографическими особенностями данного органа, а при метастазах колоректального рака (КРР) - осторожностью в отношении отдаленных результатов.

Степень разработанности темы исследования. Благодаря развитию технического оснащения к 2016 году сообщалось уже более чем о 9000 лапароскопических резекций печени (ЛРП) и примерно 20% из них было выполнено по поводу метастазов КРР [Ciria R. et al., 2016]. Однако, большинство опубликованных исследований, сравнивающих лапароскопические и открытые резекции при метастазах КРР, носили ретроспективный характер с небольшими группами пациентов, накопленными за длительные временные промежутки [Mala T.A. et al., 2002; Castaing D. et al., 2009; Hilal A.M. et al., 2010; Topal H. et al., 2012; Cheung T.T. et al., 2013; Montalti R. et al., 2014; Kubota Y. et al., 2014; Iwahashi S. et al., 2014; Tohme S. et al., 2015]. При этом во всех публикациях сообщалось, что выполнение лапароскопических вмешательств у подобранных больных в специализированных центрах – безопасно и, по сравнению с открытыми резекциями печени (ОРП), демонстрирует лучшие непосредственные результаты.

В 2017 году в Саутгемптоне, Великобритания, была проведена согласительная конференция, посвященная разработке клинических рекомендаций по выполнению ЛРП [Hilal A. M. et al., 2017]. На основании имеющихся публикаций, европейские эксперты и валидационный комитет в составе 11 хирургов из разных стран сошлись во мнении, что при метастазах КРР лапароскопические паренхимощадящие технологии в специализированных центрах могут выступать альтернативой открытым вмешательствам. Но, учитывая ограничения опубликованных исследований, в частности небольшие группы, не всегда четко подобранных,

пациентов и длительные сроки проведения, рекомендации данного консенсуса получили низкий уровень доказательности.

Вышеописанное побудило нас на проведение собственного исследования направленного на изучение эффективности лапароскопических резекций печени при метастазах КРР.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения больных с метастазами колоректального рака в печени.

Задачи исследования

1. Провести метаанализ имеющихся в мировой литературе публикаций, сравнивающих лапароскопические и открытые резекции печени по поводу метастазов КРР.
2. Оценить частоту R0 резекций при лапароскопических и открытых резекциях печени при метастазах КРР.
3. Сравнить частоту и структуру интра- и послеоперационных осложнений после проведения лапароскопических и открытых резекций печени по поводу метастазов КРР.
4. Провести анализ частоты и структуры рецидивов после лапароскопических и открытых резекций печени.

Критерии включения

1. Резектабельные метастазы КРР в печени (выявленные по данным КТ/МРТ брюшной полости).
2. Удаленная первичная опухоль.
3. Информированное согласие на участие в исследовании.

Резектабельными считали метастазы колоректального рака в печени, которые возможно удалить с достижением негативных границ резекции (R0) при сохранении не менее 30 % интактной паренхимы печени.

Критерии невключения

1. Наличие рецидива КРР.
2. Проведение повторных резекций печени.
3. Неоперабельные метастазы КРР любой локализации.
4. Необходимость проведения сосудистой или билиарной реконструкции.
5. Необходимость проведения радиочастотной абляции.

Критерии исключения

1. Доброкачественные новообразования печени по данным патоморфологического исследования.
2. Конверсия в открытое вмешательство.

Научная новизна исследования

В процессе исследования произведена комплексная оценка непосредственных и отдаленных результатов лечения пациентов с метастазами колоректального рака в печени, с использованием лапароскопических технологий.

Произведен сравнительный анализ результатов обширных резекций печени, выполненных из лапароскопического и открытого доступа, при метастазах колоректального рака в печени.

Теоретическая и практическая значимость работы

Методика лапароскопических резекций печени при метастазах колоректального рака в печени позволяет добиться уменьшения интраоперационной кровопотери, частоты послеоперационных осложнений и сократить послеоперационное пребывание пациента в стационаре.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в виде клинического исследования по типу «случай-контроль». В рамках работы проведен обзор литературы и метаанализ данных, в ходе которого были проанализированы все доступные публикации по данной методике. В ходе исследования использованы объективные методы инструментальной диагностики, современные методики сбора, хранения и обработки информации. В работе применены современные статистические методики обработки и интерпретации информации.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Проведенный метаанализ продемонстрировал лучшие непосредственные результаты при резекциях печени по поводу метастазов колоректального рака, выполненных из лапароскопического доступа, при сопоставимой, с открытыми вмешательствами, общей 3- и 5-летней выживаемостью.

2. Резекции печени при метастазах колоректального рака данной локализации, выполненные лапароскопическим доступом, по сравнению с вмешательствами, выполненными открыто, сопряжены с меньшей частотой возникновения осложнений.

3. Частота негативных R0 границ резекции при лапароскопическом и открытом доступе к печени при метастазах колоректального рака данной локализации сопоставима и составляет 91% и 87%, соответственно, $p=0,7$.

4. В обеих группах однолетняя безрецидивная выживаемость составила 98%. Двухлетняя безрецидивная выживаемость в основной группе была 49%, а в контрольной – 44%, $p = 0,8$.

5. За время наблюдения у 16/46 (35%) пациентов основной и у 17/46 (37%) контрольной группы был диагностирован возврат заболевания, $p=0,6$. В группе лапароскопического доступа в 8/46 (17%) случаях возврат заболевания был в неоперированных сегментах печени и ни в одном – в зоне резекции печени. При вмешательствах из открытого доступа - в 1/46 (2%) случае рецидив располагался в зоне резекции печени, а у 7/46 (15%) больных метастазы локализовались в неоперированных сегментах печени.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным объемом выборки, а также использованием современных методов медицинской статистики. Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Предварительные результаты исследования и основные положения диссертационной работы доложены:

- на XXV Международном Конгрессе Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии», Алматы (Казахстан), 19-21 сентября 2018 года;
- на ученом совете ФГБУ "НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих" Минздрава России, Москва, 4 февраля 2019 года;
- на XIV конгрессе Европейского колопроктологического общества (ESCP), Вена (Австрия), 23-25 сентября 2019 года.

Результаты исследования опубликованы в 2 печатных работах в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации материалов кандидатских и докторских диссертаций.

Апробация работы состоялась 10 июля 2020 года на совместной научно-практической конференции коллектива сотрудников отдела онкопроктологии и отдела онкологии и хирургии ободочной кишки ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих». Диссертационное исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России) 03.11.2017 г.

Личный вклад автора

Диссертантом лично был разработан дизайн исследования, произведен систематический обзор и последующий метаанализ имеющихся сравнительных исследований. Автор принимал непосредственное участие в обследовании и лечении, всех пациентов, включенных в основную, проспективную группу. Автором самостоятельно проведен анализ историй болезни пациентов, перенесших открытые резекции печени по поводу метастазов колоректального рака и подбор сопоставимых для сравнительного анализа клинических случаев. Также автором проведен статистический анализ полученных данных и изложены практические рекомендации по результатам исследования.

Соответствие диссертационной работы паспорту научной специальностям «Хирургия» и «Онкология»

Диссертационное исследование включает изучение непосредственных результатов и внедрение в практику лапароскопических резекций печени при метастазах колоректального рака, что соответствует п.4 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику» Паспорта специальности 14.01.17. – Хирургия и п.4 «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии» Паспорта специальности 14.01.12. – Онкология

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационной работы применяются в практической работе клинических отделений ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, а также в работе колопроктологических отделений государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №67 им. Л.А. Ворохобова департамента здравоохранения города Москвы».

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на русском языке, на 95 страницах текста, набранного шрифтом Times New Roman кеглем №14 (Word MS Office 2016), состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций. Содержит 19 таблиц, 32 рисунок, указатель литературы содержит ссылки на 66 источников, из которых 5 – отечественные публикации и 61 – зарубежная.

Метаанализ

Метаанализ выполнен в соответствии с критериями и рекомендациями PRISMA [Liberati A.].

Поиск литературы производился в электронной базе медицинской литературы Medline без ограничений по дате издания статей. Необходимые для поиска ключевые англоязычные термины: «laparoscopy», «laparoscopic», «surgery», «hepatectomy», «liver resection», «hepatic resection», «colorectal cancer», «colorectal liver metastases».

Всего было найдено 1037 источников, опубликованных с 1 февраля 1992 года по 4 февраля 2019 года (Рисунок 1).

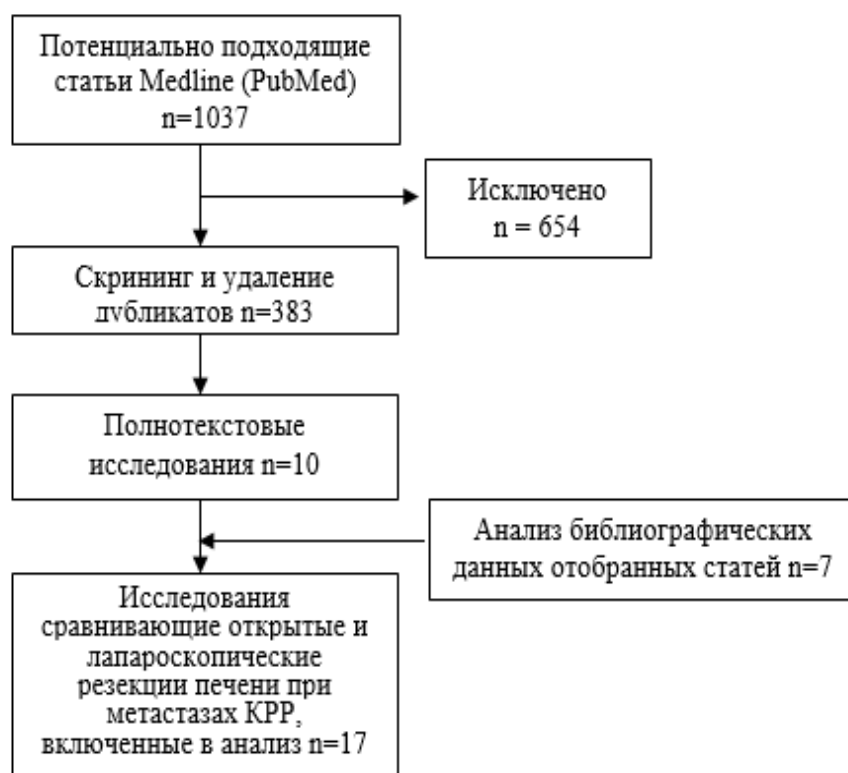


Рисунок 1 – Диаграмма поиска источников литературы

После предварительного просмотра и удаления дубликатов осталось 383 полнотекстовых статьи. На следующем этапе были исключены обзоры литературы, экспертные заключения, неанглоязычные статьи, исследования, где отсутствовали контрольные группы, исследования на животных. Дополнительно был произведен поиск в списках литературы отобранных для анализа статей, что позволило выявить еще 7 исследований. В итоге в анализ включено 17 статей, сравнивающих ЛРП и ОРП при метастазах КРР.

Следующие данные извлекались из исследований: автор, страна исследования, год публикации, дизайн исследования, число больных в группах (открытой и лапароскопической), возраст, ИМТ, максимальный размер и количество метастазов КРР, длительность операции, кровопотеря, частота и структура послеоперационных осложнений, смертность, частота R1 границ резекции в группах, общая 3- и 5-летняя выживаемость.

Все исследования были проанализированы по системе оценки качества сравнительных исследований Newcastle - Ottawa Score (NOS) [Реброва О. Ю.] (Таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика исследований

Автор	Год	Период	Страна	Дизайн	Шкала качества	N	
						ЛРП	ОРП
Mala et al.	2002	1998-2001	Норвегия	Ретроспективный	5	13	14
Castaing et al.	2009	1997-2007	Франция	Ретроспективный	6	60	60
Hilal et al.	2010	2004-2009	Великобритания	Ретроспективный	5	50	85
Topal et al.	2012	2002-2008	Бельгия	Ретроспективный	6	20	20
Cheung et al.	2012	2002-2011	Китай	Ретроспективный	5	20	40
Guerron et al.	2012	2006-2012	Франция	Ретроспективный	5	40	40
Cannon et al.	2012	1995-2010	США	Ретроспективный	6	35	140
Iwahashi et al.	2013	2007-2012	Япония	Ретроспективный	6	21	21
Qiu et al.	2013	2008-2012	Китай	Проспективный	6	30	30

Montalti et al.	2014	2005-2012	Бельгия	Ретроспективный	6	57	57
Kubota et al.	2014	2006-2013	Япония	Ретроспективный	4	43	62
Tohme et al.	2015	2009-2013	США	Ретроспективный	5	66	66
Nachmany et al.	2015	2010-2015	Израиль	Ретроспективный	4	42	132
Hasegawa et al.	2015	1998-2013	Япония	Ретроспективный	4	100	68
Untereiner et al.	2016	2012-2015	Франция	Проспективный	6	18	101
Karagkounis et al.	2016	2006-2015	США	Проспективный	5	65	65
Fretland et al.	2018	2012-2016	Норвегия	Рандомизированный	7	133	147

Для статистического анализа сравниваемых методик использована программа Review Manager 5.3 (The Cochrane Collaboration, Oxford, UK). Суммарное значение дихотомических данных описано в виде отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Если одно из значений двухпольной таблицы было равно 0, то ОШ рассчитывали по методу Peto. Статистическую гетерогенность среди исследований оценивали с помощью I^2 теста. Гетерогенность считалась статистически значимой при значениях $I^2 > 50\%$ и $p < 0,1$.

Всего в анализ были включены 1961 пациентов: 813 в группу ЛРП и 1148 в группу ОРП. По возрасту, полу, индексу массы тела, размеру метастазов статистически значимых различий в группах зафиксировано не было (Таблица 2). При этом в группе ЛРП, в среднем на 1 метастатический очаг было меньше, $p = 0,04$.

Таблица 2 – Сравнение групп на однородность

	Лапароскопические резекции печени vs открытые резекции печени при метастазы КРР
Возраст	ОШ=0,65; 95% ДИ 0,63-0,74; $p=0,88$
Пол(М)	ОШ=0,82; 95% ДИ 0,67-1,00; $p=0,06$
ИМТ	ОШ=0,68; 95% ДИ 0,48-1,85; $p=0,25$
Количество метастазов	РСВ = -1,43; 95% ДИ -2,03 - - 1,03; $p = 0,04$
Размер наибольшего метастаза	РСВ= -0,07; 95% ДИ -0,39-0,25; $p=0,67$

1. Длительность оперативного вмешательства в среднем на 15 минут была меньше в группе ОРП (РСВ 15,63; 95% ДИ 9,34-21,92; $p < 0,00001$).
2. Кровопотеря в среднем на 213 мл была меньше в группе ЛРП (РСВ= - 213,20; 95% ДИ – 317,5 – -108,9; $p < 0,0001$)
3. Частота послеоперационных осложнений различалась при сравнении между группами, в группе ЛРП она была меньше – 172/813 (21%) против 426/1118 (38%) (ОШ = 0,47; 95% ДИ 0,38 – 0,59; $p < 0,00001$).
4. При сравнении групп по частоте развития послеоперационных абсцессов, несмотря на тенденцию к уменьшению данного показателя в группе ЛРП статистически значимых различий выявлено не было – 6/238 (2%) против 22/391 (6%) (ОШ = 0,52; 95% ДИ 0,23 – 1,19; $p = 0,12$) (ОШ=0,52; 95% ДИ 0,23-1,19; $p=0,12$).
5. Частота возникновения желчных свищей в послеоперационном периоде (Рисунок 6), была выше в группе ОРП– 33/796 (4%) против 3/448 (9,7%) (ОШ = 0,32; 95% ДИ 0,15 – 0,68; $p = 0,003$).
6. Частота R1 границ резекции в группе ЛРП статистически значимо была меньше – 88/728 (12%) против 153/1043 (15%) (ОШ = 0,74; 95% ДИ 0,55 – 0,99; $p = 0,05$).
7. Послеоперационный койко-день в среднем на 3 дня был меньше в группе ЛРП (РСВ = -3,48; 95% ДИ -4,70 – -2,25; $p < 0,00001$).
8. Статистически значимых различий по уровню 30-дневной послеоперационной летальности, между группами выявлено не было– 1/378 (0,26%) против 8/673 (1,2%) (ОШ = 0,3; 95% ДИ 0,07 – 1,28; $p = 0,1$).
9. Как при оценке общей 3-летней выживаемости 426/537 (79%) против 638/889 (72%), так и при оценке 5-летней общей выживаемости 246/444 (55%) против 246/537 (46%), между группами статистически значимых различий зафиксировано не было (ОШ =1,43; 95% ДИ 0,96-2,15; $p=0,08$ и ОШ=1,29; 95% ДИ 0,99-1,68; $p=0,06$).

Проведено сравнение «классических» открытых и лапароскопических резекций печени при метастазах КРР. В настоящий момент не оговорено, и соответственно не ограничено, количество метастазов в печени, при котором возможно выполнять лапароскопические вмешательства. По результатам проведенного анализа можно с уверенностью сказать, в группе ЛРП меньший объем кровопотери и меньший процент положительных границ резекции был связан с меньшим количеством метастазов в этой группе. С другой стороны, если обращаться к результатам единственного одноцентрового рандомизированного исследования, у пациентов, сопоставимых по количеству и размеру метастатических очагов, получено меньшее количество

послеоперационных осложнений при лапароскопических вмешательствах по сравнению с открытыми операциями, при этом, по объему интраоперационной кровопотери и частоте R1 границ резекции, различий не было.

Но несмотря на меньшую распространенность метастатического поражения печени в группе ЛРП, по данным нашего анализа различий в 3- и 5-летней общей выживаемости не получено.

Помимо этого, стоит отметить, что большинство данных включенных в анализ носили ретроспективный характер, при этом пациенты включались в исследования за продолжительные промежутки времени (до 15 лет). Данный факт, свою очередь, может влиять на результаты в связи с изменением технического оснащения как при открытых, так и при лапароскопических вмешательствах.

Также надо сказать, что лапароскопические и открытые вмешательства, проанализированные входе одного исследования, могли выполняться в разных учреждениях, что косвенно может свидетельствовать о разном опыте в хирургии печени и приводить к смещению результатов. Таким образом проведенный метаанализ продемонстрировал лучшие краткосрочные результаты при лапароскопических резекциях печени в сравнении с открытыми вмешательствами, при сопоставимой общей выживаемости. Наличие меньшего количества метастатических очагов в группе ЛРП заставляет с осторожностью относиться к данным о снижении объема интраоперационной кровопотери и меньшей частоте R1 границ резекции в этой группе.

Отдельно хочется отметить отсутствие в настоящий момент опубликованных результатов отечественных исследований, сравнивающих результаты лечения пациентов после лапароскопических и открытых резекций печени при метастазах КРР, в связи с этим проведенное нами диссертационное исследование может представлять определенный интерес.

Материалы и методы

В «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, с ноября 2017 года по май 2019, после комплексного обследования в основную группу было включено 49 пациентов, подходящих под критерии включения и не имевших критериев исключения, все пациенты предварительно подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Всем больным планировалось выполнение лапароскопической резекции печени.

В ретроспективную контрольную группу было включено 46 сопоставимых пациентов, которым выполнялись открытые резекции печени. Основными критериями подбора пациентов

являлись посегментарное расположение метастазов, их количество и размер. Больные в данной группе были прооперированы в период с января 2015 по октябрь 2017 года.

Из основной группы был исключены 3 пациента: в одном случае - по результатам интраоперационного ультразвукового исследования печени и срочного патоморфологического исследования, несмотря на предоперационные обследования, метастатическая природа образований в печени не была подтверждена; в двух случаях, больным произведена конверсия в открытое вмешательство по причине технических сложностей в связи с расположением постоянной илеостомы в правой мезогастральной области и невозможности адекватно установить троакар. Результаты лечения данных больных были исключены из анализа. Таким образом в основной группе были проанализированы результаты лечения 46 пациентов (Рисунок 2).

По клиничко-демографическим показателям, возрасту, полу, ИМТ, степени анестезиологического риска, оцениваемого по шкале ASA [Sankar A.], расположению первичной опухоли, количеству, размерам метастатических очагов и объему ранее перенесенного оперативного вмешательства на кишке между исследуемыми группами статистически значимых различий не было, $p > 0,05$ (Таблица 3).

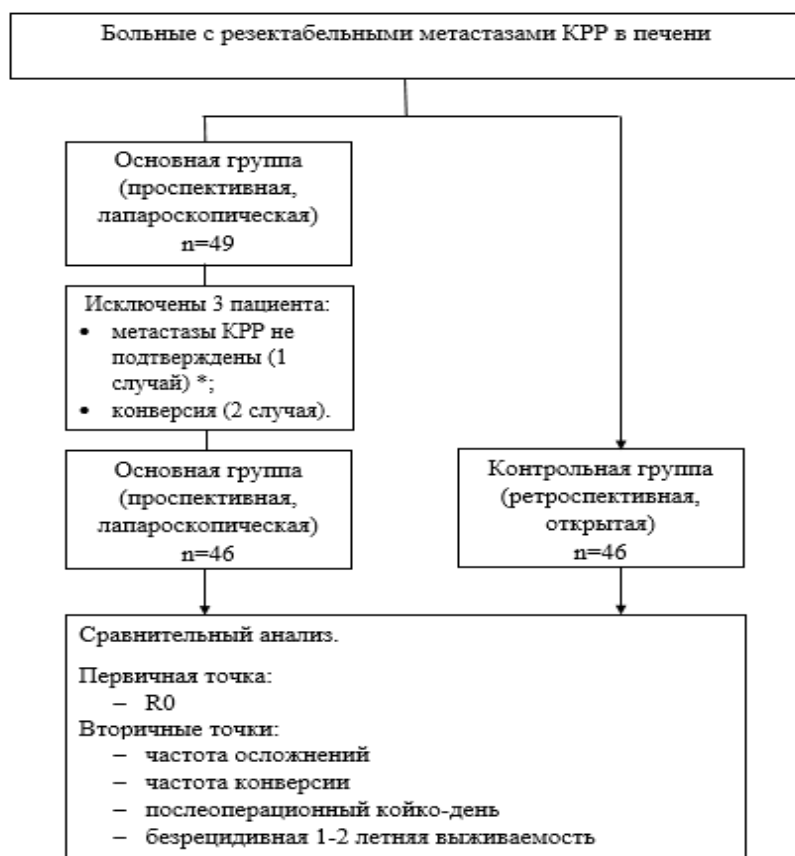


Рисунок 2 – Схема дизайна исследования

Таблица 3 – Клиническая характеристика больных

Признак	Группы		p
	Основная n=46	Контрольная n=46	
Возраст, года, среднее(σ)	62 \pm 10	58 \pm 12	0,1
Пол Мужской Женский	25(54%) 21(46%)	27(59%) 19(41%)	0,8
ИМТ, среднее(σ)	26 \pm 3	25 \pm 3	0,4
Степень ASA ASA 1 ASA 2 ASA 3 ASA 4	- 11(24%) 35(76%) -	- 18(39%) 28(61%) -	0,1
Расположение первичной опухоли Ободочная кишка Прямая кишка Первично- множественный рак	 16(35%) 29(63%) 1(2%)	 16(35%) 25(54%) 5(11%)	0,2
T T1-2 T3-4	 5(11%) 41(89%)	 2(4%) 44(96%)	0,4
N - +	 17(37%) 29(63%)	 17(37%) 29(63%)	1,0
Синхронность метастазов Синхронные Метахронные	 18(39%) 28(61%)	 20(43%) 26(57%)	0,8
Характер метастазов: Солитарные Единичные Множественные	 12(26%) 26 (56%) 8(18%)	 19(41%) 19(41%) 8(18%)	0,2
Наибольший размер метастазов, см, среднее(σ)	3,0 \pm 1,7	3,3 \pm 1,8	0,8
Количество метастазов, медиана (квартили)	2(1,0;3,0)	2(1,0;4,0)	0,1
Посегментарное расположение метастазов	N=108	N=112	
I	-	-	
II	25(23%)	27(24%)	0,3
III	26(24%)	25(22%)	
IVa	5(4,6%)	5(4,5%)	
IVb	12(11%)	12(11)	
V	18(17%)	18(16%)	
VI	13(12%)	16(14%)	
VII	5(4,6%)	5(4,5%)	
VIII	4(3,8%)	4(4%)	

РЭА (до операции), нг/мл, медианна (квартили)	3,8 (2,0;10,0)	3,2 (2,0;8,4)	0,9
Объем ранее выполненных операций на кишке			
БАР	2(4%)	3(7%)	0,2
БПЭПК	1(6%)	2(10%)	
ПРПК	16(35%)	16(35%)	
КПЭ	1(2%)	2(4%)	
ЛГКЭ	5(11%)	7(15%)	
ПГКЭ	3(7%)	3 (7%)	
НПРПК	7(16%)	1(2%)	
Резекция сигмовидной кишки	5(11%)	4(9%)	
Операция Гартмана	4(9%)	5(11%)	
При обширных резекциях печени, медианна (квартили)			
Число метастазов	4,0 (3,0;5,0)	4,0 (4,0;4,0)	0,8
Размер наибольшего метастаза	4,0 (3,5;4,8)	4,0 (2,5;5,6)	0,8
При экономных резекциях печени медианна(квартили)			
Число метастазов	2,0 (1,0;2,0)	2,0 (1,0;3,0)	0,2
Размер наибольшего метастаза	2,5 (1,7;3,0)	2,7 (2,0;4,0)	0,2

В обеих группах в подавляющем большинстве выполнены экономные резекции печени. Основная доля оперативных вмешательств, и в основной и в контрольной группах, выполнена в объеме атипичной резекции печени 30/46 (65%) и 28/46 (61%). В группе резекций печени, выполненных через открытый доступ было 5 анатомических сегментэктомий против 3 в группе лапароскопического доступа. Эти различия возникли в связи с тем, что в одном сегменте располагалось по 3 метастатических очага и с целью соблюдения адекватных границ резекции, в одном случае выполнена сегментэктомия II, а в другом – сегментэктомия VI. Обширные резекции печени в каждой группе выполнены 7 пациентам: 3 – левосторонние гемигепатэктомии и 4 – правосторонние гемигепатэктомии (Таблица 4).

Таблица 4 – Объем оперативного вмешательства на печени

Объем оперативного вмешательства	Группа		p
	Основная n=46	Контрольная n=46	
Атипичная	30(65%)	28(61%)	1,0
Бисегментэктомия	6(13%)	6(13%)	
Сегментэктомия	3(7%)	5(11%)	
ЛГЭ	3(7%)	3(7%)	
ПГЭ	4(8%)	4(8%)	

У двух больных основной группы произведена конверсия в открытое вмешательство, в обоих случаях в связи с расположением постоянной илеостомы в правой мезогастральной области. Результаты лечения этих больных были исключены из анализа. Частота конверсии составила 4%.

Результаты исследования

Длительность оперативного вмешательства, в среднем, составила 228 ± 94 минут в основной группе и 186 ± 65 минут в контрольной группе, данные различия достигли статистической значимости, $p = 0,017$. При анализе времени операции в лапароскопической группе у десяти больных не учитывалось время, затраченное на закрытие стомы. При малоинвазивных вмешательствах отмечалась меньшая кровопотеря – 150 (100;250) мл, против 348 (200;600) мл в открытой группе, $p = 0,000001$. Ни в одном случае переливания компонентов крови не потребовалось. Летальных исходов не было ни в одной из групп.

В послеоперационном периоде осложнения развились у 9(28%) больных в лапароскопической и у 9(47%) - в открытой группе. Была выполнена оценка тяжести послеоперационных осложнений в соответствии со шкалой Clavien-Dindo (Таблицы 5,6).

Таблица 5 – Структура осложнений после резекции печени по Clavien-Dindo

Шкала Clavien-Dindo	Основная группа n=15	Контрольная группа n=37	p
I	7 (47%)	15(41%)	0,8
II	-	11(30%)	0,02
IIIa	6(40%)	9(24%)	0,3
IIIb	2(13%)	2(5%)	0,6

Таблица 6 – Структура осложнений

Признак	Основная группа n=46	Контрольная группа n=46	p
Частота осложнений	12(26%)	24(52%)	0,02
*Осложнения:	n=15	n=37	
Гидроторакс	1(2%)	1(2%)	0,5
Гематома	6(13%)	3(6,5%)	0,5
Билома	3(6,5%)	1(2%)	0,6
Абсцесс в зоне резекции	1(2%)	6(13%)	0,1
Нагноение послеоперационной раны	-	3(6,5%)	0,2
Желчный свищ	2(4%)	13(28%)	0,005
Кровотечение из зоны резекции	2(4%)	-	0,5
Антибиотикоассоциированны й колит	-	8(17%)	0,01
Спаечная кишечная непроходимость	-	2(4%)	0,5

*Суммарное число осложнений превышает количество больных, вследствие наличия у некоторых из них более одного осложнения (у 3 пациентов в основной группе и у 9 в основной группе было по два осложнения, а у 2 пациентов контрольной группы было по 3 осложнения)

В открытой группе статистически значимо чаще встречались: желчные свищи 13/37 (28%), против 2/15 (4%), $p = 0,005$ (I ст. по Clavien-Dindo); антибиотикоассоциированный колит 8/37 (17%), против 0/15, $p = 0,01$ (II ст. по Clavien-Dindo).

У двух больных из лапароскопической группы, одному из которых была выполнена бисегментэктомия 2-3 сегментов печени, а второму - атипичная резекция 7 сегмента печени, в первые сутки после операции развилось кровотечение из зоны резекции печени, что потребовало выполнения повторной операции (IIIb ст. по Clavien-Dindo). В обоих наблюдениях больным была выполнена срочная диагностическая лапароскопия, выявлен источник кровотечения и в обоих случаях гемостаз был достигнут применением аргоноплазменной коагуляции и аппликацией губки Тахокомб®, Takeda. При этом срок госпитализации в первом случае составил 10 дней, а во втором - 8 дней.

В основной группе, одному пациенту, по поводу правостороннего гидроторакса была выполнена однократная пункция плевральной полости (IIIa ст. по Clavien-Dindo); у шести пациентов в послеоперационном периоде, в зоне резекции печени выявлены гематомы – троим выполнена пункция и дренирование под ультразвуковой навигацией (IIIa ст. по Clavien-Dindo), за тремя больными проводилось динамическое наблюдение (I ст. по Clavien-Dindo); одному больным в связи с наличием биломы была выполнена пункция под ультразвуковой навигацией (IIIa ст. по Clavien-Dindo). В контрольной группе двум пациентам, в связи со спаечной кишечной

непроходимостью и неэффективностью консервативной терапии, выполнена релапаротомия и частичный адгезиолизис (IIIb ст. по Clavien-Dindo). Также, в контрольной группе у трех пациентов была гематома в зоне резекции печени, потребовавшая пункции и дренирования под ультразвуковой навигацией (IIIa ст. по Clavien-Dindo).

Частота осложнений, соответствующая II степени по Clavien-Dindo была статистически выше в группе открытого доступа печени и составила 11/37 (30%), против 0 в основной группе ($p = 0,02$). Значимых различий в частоте возникновения послеоперационных осложнений I, IIIa и IIIb степени по Clavien-Dindo не было выявлено. Методы лечения осложнений представлены в Таблице 7 и Таблице 8.

Таблица 7 – Методы лечения послеоперационных осложнений в лапароскопической группе

Характер осложнений	Число осложнений n(%)*	Метод лечения, n	
Гидроторакс	1(2%)	Пункция плевральной полости	1
Гематома	6(13%)	Пункция под ультразвуковой навигацией	3
		Динамическое наблюдение	3
Билома	3(6,5%)	Пункция под ультразвуковой навигацией	1
		Динамическое наблюдение	2
Желчный свищ	2(4%)	Консервативная терапия	2
Абсцесс в зоне резекции	1(2%)	Пункция под ультразвуковой навигацией	1
Кровотечение из зоны резекции	2(4%)	Оперативное лечение	2

*указана доля осложнения по отношению к количеству больных в группе

Таблица 8 – Методы лечения послеоперационных осложнений в открытой группе

Характер осложнений	Число осложнений n(%)*	Метод лечения, n	
Гидроторакс	1(2%)	Пункция плевральной полости	1
Гематома	3(6,5%)	Пункция под ультразвуковой навигацией	1
		Динамическое наблюдение	2

Абсцесс в зоне резекции	6(13%)	Пункция под ультразвуковой навигацией	6
Билома	1(2%)	Пункция под ультразвуковой навигацией	1
Нагноение послеоперационной раны	3(6,5%)	Местное лечение	3
Желчный свищ	13(28%)	Консервативная терапия	13
Антибиотикоассоциированный колит	8(17%)	Консервативная терапия	8
Спасечная кишечная непроходимость	2(4%)	Оперативное лечение	2

*указана доля осложнения по отношению к количеству больных в группе

У больных, как в контрольной, так и в основной группах, удаление метастатических очагов было выполнено в пределах здоровых тканей. Однако, по результатам патоморфологического исследования, у 4/46 (9%) пациентов, перенесших резекции печени через лапароскопический доступ, и у 6/46 (13%) перенесших открытые операции, расстояние от края резекции до метастаза было < 1 мм, т.е. границы резекции R1. Данные различия статистически не значимы, $p=0,7$. Гистологически, все удаленные метастатические очаги имели строение аденокарциномы кишечного типа разной степени дифференцировки. Степень регресса метастатических очагов по Mandard A. et al [39] в группе лапароскопического доступа соответствовала III степени в 27/46 (59%) и IV степени в 19/46 (41%) случаях, в группе открытого доступа в 29/46 (63%) наблюдениях отмечена III степень регресса, а в 17/46 (37%) – IV степень, $p = 0,8$ (Таблица 9).

Таблица 9 – Результаты патоморфологического исследования

Признак	Основная группа n=46	Контрольная группа n=46	p
Радикальность операции, n(%) R0 R1	42(91%) 4(9%)	40(87%) 6(13%)	0,7
Границы резекции, см медиана (квартили)	0,2(0,1;0,5)	0,3(0,1;0,5)	0,6
Степень регресса метастатических очагов по Mandard A.et al. I II III IV V	- - 27(59%) 19(41%) -	- - 29(63%) 17(37%) -	0,8

Послеоперационное пребывание в стационаре было статистически значимо меньше в основной группе: 9,5 (7;13) против 14,5 (10;18) дней, $p = 0,000002$. Так же была проанализирована продолжительность госпитализации в зависимости от развития осложнений. В обеих группах при отсутствии осложнений время госпитализации было существенно меньше (Таблица 10). При этом, даже в случае развития осложнений при выполнении вмешательств через лапароскопический доступ, послеоперационный койко-день был статистически значимо меньше, чем при операциях из открытого доступа – 12 ± 3 против 18 ± 8 дней, $p = 0,02$.

Таблица 10 – Продолжительность госпитализации в зависимости от наличия осложнений

Доступ	Продолжительность госпитализации, дни среднее(σ)		p
	Наличие осложнений		
	да	нет	
Лапароскопический	12 ± 3	9 ± 3	0,01
Открытый	18 ± 8	13 ± 4	0,01
p	0,02	0,0002	

Отдельно были проанализированы результаты лечения 10 пациентов, которым одновременно с резекцией печени из лапароскопического доступа было выполнено закрытие стомы. У всех больных метастатические очаги были солитарными и выявлены после адьювантной химиотерапии при контрольном обследовании, перед закрытием стомы, в сроки 6-8 месяцев после операции по поводу первичной опухоли. У всех больных были илеостомы. Среднее время закрытия стомы у данной группы пациентов составило 48 ± 17 мин; во всех случаях были выполнены атипичные резекции печени. Только у одного пациента в послеоперационном периоде наблюдалось осложнение – гидроторакс – выполнена пункция плевральной полости. Со стороны анастомоза осложнений не наблюдалось ни в одном случае. Послеоперационный койко-день в данной группе пациентов составил 8 ± 2 день.

Также были проанализированы результаты лечения больных, которым выполнялись экономные (паренхимощадящие) и обширные резекции печени открытым и лапароскопическим доступом. В каждой из групп 7 пациентам были выполнены обширные резекции, а 39 - экономные резекции печени.

При выполнении обширных резекций через лапароскопический доступ статистически значимо больше время оперативного вмешательства (255 ± 38 мин. против 163 ± 25 мин., $p = 0,002$), при этом по объему интраоперационной кровопотери значимых различий не было ($400(150;600)$ мл против $400(300;800)$ мл, $p = 0,4$); при экономных резекциях печени

отсутствовали значимые различия по времени оперативного вмешательства, но объем кровопотери при паренхимощадящих вмешательствах, выполненных из лапароскопического доступа была меньше (120 (100;200) мл против 300(200;600) мл, $p = 0,0000004$) (Таблица 11).

Таблица 11 – Интраоперационные показатели при обширных и экономных резекциях

Показатель	Обширные резекции		p	Экономные резекции		p
	Основная группа n = 7	Контрольная группа n = 7		Основная группа n = 39	Контрольная группа n = 39	
Время операции мин., среднее(σ)	255 \pm 38	163 \pm 25	0,002	219 \pm 97	186 \pm 70	0,09
Кровопотеря мл, медиана, квартили	400(150;600)	400(300;800)	0,4	120(100;200)	300(200;600)	0,0000004

При обширных резекциях печени, выполненных через лапаротомный доступ в 6 раз чаще развивались осложнения 6(86%) против 1(14,3%), $p = 0,03$. При экономных резекциях в основной группе осложнения были у 11(28%) пациентов, а в контрольной группе у 18(46%), $p = 0,2$. Суммарное количество осложнений больше, в связи с тем, что у 3 пациентов, оперированных через лапароскопический доступ и у 9, оперированных открытым способом, было по два осложнения, а еще у 2 больных контрольной группы – развилось по 3 осложнения.

В структуре осложнений при экономных резекциях в группе открытого доступа статистически значимо преобладали желчные свищи (10(26%) против 2(5%), $p = 0,02$) и антибиотикоассоциированный колит (7(18%) против 0, $p = 0,01$).

При обширных резекциях в основной группе срок госпитализации был в среднем в 2 раза меньше (11 \pm 2 против 23 \pm 11 дней, $p = 0,03$), при экономных резекциях, выполненных через лапароскопический доступ, послеоперационный койко-день также был статистически значимо меньше (10 \pm 3 против 14 \pm 5 дней, $p = 0,00003$) (Таблица 12).

Таблица 12 – Срок госпитализации в зависимости от объема резекции

Срок госпитализации, дни среднее(σ)					
Обширные резекции		p	Экономные резекции		p
Основная группа n = 7	Контрольная группа n = 7		Основная группа n = 39	Контрольная группа n = 39	
11 \pm 2	23 \pm 11	0,03	10 \pm 3	14 \pm 5	0,00003

Таким образом, можно сделать вывод, что обширные резекции печени не только осуществимы через лапароскопический доступ, но и сопряжены с меньшим количеством осложнений и послеоперационным сроком госпитализации.

Отдаленные результаты

В рамках настоящего исследования были проанализированы частота и сроки возникновения возврата заболевания. Пациентам были рекомендованы регулярные осмотры и обследования в научно-консультативной поликлинике ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, а также проводились телефонные опросы больных или их родственников.

Медианна прослеженности составила 22 (7-44) месяца. Из наблюдения не выпал ни один пациент. За время наблюдения у 16 (35%) пациентов в основной и у 17 (37%) в контрольной группе был зафиксирован возврат заболевания, $p = 0,6$. У 8(17%) пациентов, оперированных через лапароскопический доступ, и у 7(15%) в группе открытого доступа возник возврат заболевания в интактных отделах печени, а у одного пациента в контрольной группе возник рецидив в зоне предшествующей резекции печени (Таблица 13). Анализируя причины возникновения метастатического очага в зоне ранее выполненной операции, можно отметить, что при патоморфологическом исследовании удаленного препарата отступ от метастатического очага до границы резекции печени составил менее 1 мм (R1), от адьювантной химиотерапии больной отказался, возврат заболевания был зафиксирован через 9 месяцев от момента резекции печени. Еще у одного пациента контрольной группы выявлен «местный» рецидив в области культи прямой кишки.

Таблица 13 – Рецидив заболевания

Локализация	Группы		p
	Основная n=16(46)	Контрольная n=17(46)	
Местный рецидив, в области культи прямой кишки	-	1(2%)	0,6
В зоне резекции печени	-	1(2%)	
В печени, не в зоне резекции	8(17%)	7(15%)	
Другие органы	8(17%)	8(17%)	

После выявления возврата заболевания в печени 6/8 пациентам в основной группе и 5/7 пациентам в контрольной группе были выполнены повторные резекции печени. При этом шести больным ранее перенесшим резекцию через лапароскопический доступ, повторное вмешательство на печени также было выполнено лапароскопически.

При сравнении отдаленных результатов была проанализированная 1- и 2- летняя безрецидивная выживаемость. Медиана безрецидивной выживаемости в основной группе составила 22 (20; Н|Д) месяца, а в контрольной группе – 22 (19; Н|Д) месяцев. Однолетняя безрецидивная выживаемость в обеих группах составила 98%, двухлетняя - была 49 % при операциях, выполненных через лапароскопический доступ и 44 % при открытом доступе, $p = 0,8$. Различия в 1- и 2- летней безрецидивной выживаемости между группами статистической значимости не достигли (Рисунок 13).

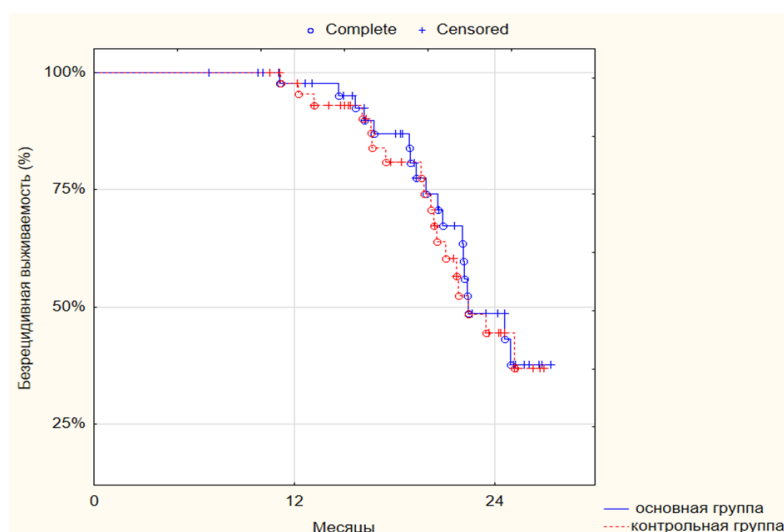


Рисунок 13 – Безрецидивная выживаемость

И в лапароскопической, и в открытой группе за время наблюдения скончалось трое пациентов по причине прогрессирования заболевания. Все случаи были зафиксированы в первый год после операции.

Выводы

1. Проведенный метаанализ опубликованных исследований продемонстрировал лучшие непосредственные результаты при лапароскопических резекциях печени: снижение интраоперационной кровопотери (РСВ = 213,20; 95% ДИ -317,5 --108,9; $p < 0,0001$), снижение частоты послеоперационных осложнений (ОШ=0,47; 95% ДИ 0,38 – 0,59; $p < 0,00001$), уменьшение послеоперационного койко-дня (РСВ= -3,48; 95% ДИ - 4,70 --2,25; $p < 0,00001$). При этом общая 3- и 5-летняя выживаемость между группами статически не различалась (ОШ = 1,43; 95% ДИ 0,96 – 2,15; $p = 0,08$ и ОШ = 1,29; 95% ДИ 0,99 – 1,68; $p = 0,06$).

2. Резекции печени при метастазах колоректального рака данной локализации, выполненные лапароскопическим доступом, по сравнению с вмешательствами, выполненными

открыто, сопряжены с меньшей частотой возникновения осложнений 12/46 (26%) против 24/46 (52%). В структуре осложнений при вмешательствах, выполненных открытым доступом, преобладали желчные свищи 13(28%) против 2(4%), $p = 0,005$ и антибиотикоассоциированный колит 8(17%) против 0, $p = 0,01$.

3. Частота негативных R0 границ резекции при лапароскопическом и открытом доступе к печени при метастазах колоректального рака сопоставима и составляет 91% и 87%, соответственно, $p = 0,7$.

4. В обеих группах однолетняя безрецидивная выживаемость составила 98%. Двухлетняя безрецидивная выживаемость в основной группе была 49%, а в контрольной – 44%, $p = 0,8$.

5. За время наблюдения у 16/46 (35%) пациентов основной и у 17/46 (37%) контрольной группы был диагностирован возврат заболевания, $p = 0,6$. В группе лапароскопического доступа 8/46 (17%) случаях возврат заболевания был в неоперированных сегментах печени и ни в одном – в зоне резекции печени. При вмешательствах из открытого доступа - в 1/46 (2%) случае рецидив располагался в зоне резекции печени, а у 7/46 (15%) больных метастазы локализовались в неоперированных сегментах печени.

Практические рекомендации

1. При единичных метастазах, любой локализации выполнение лапароскопических резекций печени имеет преимущества перед открытыми вмешательствами.

2. При наличии у пациента, с солитарным метастатическим поражением печени, превентивной илеостомы и отсутствии противопоказаний к реконструктивно-восстановительному лечению, целесообразно выполнять закрытие илеостомы с последующей установкой одного из троакаров в образовавшееся отверстие, а в конце операции осуществлять извлечение препарата через данную апертуру.

3. Обширные резекции печени в объеме гемигепатэктомии по поводу метастазов колоректального рака, из лапароскопического доступа, при должном опыте оператора, осуществимы и сопряжены с меньшим количеством осложнений.

4. Пациентам, перенесшим резекции печени по поводу метастазов колоректального рака из лапароскопического доступа, в случае возникновения резектабельного рецидива заболевания в печени, повторное вмешательство целесообразно выполнять также лапароскопически.

Список используемых сокращений

- БАРПК – брюшно-анальная резекция прямой кишки
БПЭПК – брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки
ДИ – доверительный интервал
ИМТ – индекс массы тела
КПЭ – колпроктэктомия
КРР – колоректальный рак
ЛГКЭ – левосторонняя гемиколэктомия
ЛГЭ – левосторонняя гемигепатэктомия
ЛРП – лапароскопическая резекция печени
НПРПК – низкая передняя резекция прямой кишки
ОРП – открытая резекция печени
ОШ – отношение шансов
ПГКЭ – правосторонняя гемиколэктомия
ПРПК – передняя резекция прямой кишки
ПГЭ – правосторонняя гемигепатэктомия
РСВ – разность средних величин
РЭА – раковоэмбриональный антиген

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Пономаренко А.А. Факторы, ассоциированные с развитием послеоперационных осложнений у больных с синхронными метастазами колоректального рака в печени / А.А. Пономаренко, Ю. А. Шельгин, Е.Г. Рыбаков, С.И. Ачкасов, Н.Р. Торчуа // Хирургия. Журнал Им. Н.И. Пирогова. - 2018; №8 (2). С.10 - 16.
2. Торчуа Н.Р. Лапароскопическая резекция печени по поводу метастазов колоректального рака / Н.Р. Торчуа, А.А. Пономаренко, Е.Г. Рыбаков, С.И. Ачкасов // Колопроктология. - 2019; № 1(67). С.58 - 65.