

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
КОЛОПРОКТОЛОГИИ ИМЕНИ А.Н. РЫЖИХ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

ТОРЧУА НИНА РАФАЭЛЬЕВНА

**ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ РЕЗЕКЦИЯ ПЕЧЕНИ В ЛЕЧЕНИИ
БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА**

14.01.17. – Хирургия

14.01.12. – Онкология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
академик РАН, профессор,
доктор медицинских наук
Шельгин Юрий Анатольевич
доктор медицинских наук
Кашников Владимир Николаевич

Москва 2020

Оглавление

ГЛАВА 1. ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ МЕТАСТАЗАХ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА (МЕТААНАЛИЗ).....	10
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	28
2.1. Дизайн исследования.....	28
2.2. Статистическая обработка результатов.....	31
2.3. Характеристика больных.....	31
2.4. Методы исследования	36
2.5. Техника хирургических вмешательств	45
2.6. Методика выполнения резекций печени	51
2.7. Химиотерапия.....	52
ГЛАВА 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ.....	56
3.1. Результаты лечения больных после обширных и экономных резекций печени.....	64
ГЛАВА 4. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ.....	67
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	78
ВЫВОДЫ.....	85
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	87
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	88
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	89

ВВЕДЕНИЕ

В структуре онкологической заболеваемости и смертности в России и в мире колоректальный рак находится на третьем и втором месте соответственно [3, 25]. У 15-25 % больных при выявлении первичной опухоли уже есть метастатическое поражение печени, а в 18-25 % метастазы в печени выявляются при динамическом наблюдении после удаления первичной опухоли [39, 63, 64]. Несмотря на развитие химио- и лучевой терапии, в настоящий момент, единственным методом лечения, позволяющим добиться общей 5-летней выживаемости около 40%, остается резекция печени [6, 31, 45]. При комбинированном лечении показатели выживаемости еще выше [4]. Так по данным рандомизированного исследования EORTC 40983, проведенного Norlinger B. et al. и опубликованного в 2013 году, комбинация системной химиотерапии и хирургического лечения позволяет добиться общей 5-летней выживаемости 50 % [46], тогда как при отсутствии лечения или только при проведении химиотерапии средняя продолжительность жизни таких пациентов составляет менее одного года [1, 47, 51].

Классические «открытые» операции сопряжены с достаточно большим количеством осложнений, не говоря о травматичности самого вмешательства.

В конце XX века появились первые сообщения о выполнении лапароскопических резекций печени [24, 53]. В силу анатомо-топографических особенностей данного органа, лапароскопические технологии при резекциях печени внедрялись медленнее, чем в других областях абдоминальной хирургии. Тем не менее, благодаря развитию технического оснащения в настоящее время сообщается уже более чем о 9000 ЛРП [16].

Однако, большинство сравнительных исследований, посвящённых данной проблематике носят ретроспективный характер с небольшими группами пациентов, накопленными за длительные временные промежутки [15, 28, 38, 41, 49, 38]. Недостаточное количество исследований побудило нас провести собственное сравнительное исследование, направленное на изучение эффективности лапароскопических резекций печени при метастазах КРР.

Цель исследования: улучшить результаты лечения больных с метастазами колоректального рака в печени.

В соответствии с поставленной целью, нами были сформированы следующие задачи:

1. Провести метаанализ имеющихся в мировой литературе публикаций, сравнивающих резекции печени, выполненные из лапароскопического и открытого доступов по поводу метастазов КРР.

2. Сравнить частоту и структуру интра- и послеоперационных осложнений после проведения резекций печени по поводу метастазов КРР из лапароскопического и открытого доступа.

3. Оценить частоту R0 резекций после проведения резекций печени по поводу метастазов КРР из лапароскопического и открытого доступа

4. Провести анализ безрецидивной выживаемости, частоты и структуры рецидивов после проведения резекций печени по поводу метастазов КРР из лапароскопического и открытого доступа.

Научная новизна

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.

Практическая значимость результатов 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.

Положения диссертации, 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.

Доклады и публикации

По материалам диссертации опубликовано 2 печатных научных работы, в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Основные положения работы доложены:

1. На XXV Международном Конгрессе Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии», Алматы, 19-21 сентября 2018 года.

2. На ученом совете ФГБУ "НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих" Минздрава России, Москва, 4 февраля 2019 года.

3. На XIV конгрессе Европейского колопроктологического общества (ESCP), Вена (Австрия), 23-25 сентября 2019 года.

Апробация работы

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.

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 внедрены и применяются в клинической практике клинических отделений ГБУЗ ГКБ №67 им. Л.А. Ворохобова ДЗ г. Москвы.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на русском языке, на 96 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 рисунка, указатель литературы содержит ссылки на 66 источников, из которых 5 – отечественные публикации и 61 – зарубежная.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности

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.

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.

Искренне благодарю моих научных руководителей: директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, заведующего кафедрой колопроктологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Юрия Анатольевича Шелыгина и заместителя директора по лечебной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, доктора медицинских наук Владимира Николаевича Кашникова, за предоставленную возможность выполнить настоящее исследование.

Хочу поблагодарить и выразить признательность руководителю отдела онкопроктологии, доктору медицинских наук, профессору РАН Евгению Геннадиевичу Рыбакову за неоценимую методологическую помощь и поддержку при выполнении данного исследования.

Отдельную благодарность выражаю доктору медицинских наук Алексею Алексеевичу Пономаренко, за неоценимую помощь во всех начинаниях и написании диссертационной работы.

Считаю своим долгом выразить признательность всему коллективу отдела онкопроктологии и сотрудникам всех подразделений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России за оказанную помощь.

Хотелось бы также от всей души поблагодарить руководителя общего отдела Лебедеву Елену Темирбековну за непосредственную помощь и поддержку в написании работы.

ГЛАВА 1. ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ МЕТАСТАЗАХ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА (МЕТААНАЛИЗ)

Колоректальный рак (КРР) является третьим по распространенности онкологическим заболеванием в мире [21]. В 2017 году в России у 32494 пациентов впервые диагностировали КРР [3]. Печень является наиболее частой мишенью для метастазов КРР, что составляет почти 50% всех метастазов [40]. Несмотря на значительные достижения в области химио- и лучевой терапии, резекция печени по-прежнему остается единственным потенциальным лечебным методом для пациентов с метастазами КРР в печени. В ряде исследований сообщается, что резекция печени при метастазах КРР обеспечивает долгосрочную выживаемость: 5-летняя и 10-летняя общая выживаемость составляют 33-58% и 23-39%, соответственно [11, 13]. Кроме того, результаты исследования Adam R. и соавт. демонстрируют, что общая выживаемость пациентов с метастазами КРР, перенесших от одной до трех резекций печени, в связи с рецидивом заболевания, была практически одинаковой [9]. «Золотым стандартом» в лечении метастазов КРР, в настоящее время, являются резекции печени, выполненные открытым доступом. Надо отметить, что такой статус данные вмешательства получили благодаря накопленному опыту без проведения рандомизированных исследований. 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 [44, 52].

Резекции печени через лапароскопический доступ выполняются уже более четверти века [20, 15]. Но несмотря на то, что малоинвазивные вмешательства при первичных колоректальных опухолях были в значительной степени оценены и широко используются [12], внедрение и распространение малоинвазивных технологий в хирургию печени происходило достаточно медленно. Отчасти это было связано с анатомо-физиологическими особенностями самой печени, а при

метастазах КРР со скептицизмом в отношении онкологической эффективности данной методики. Тем не менее, в настоящее время насчитывается уже более 9000 лапароскопических резекций печени, и примерно 20% из них было выполнено по поводу метастазов КРР [16]. В разные годы были опубликованы: серии случаев, сравнительные ретроспективные и небольшие проспективные исследования, непосредственно посвященные лапароскопическим резекциям печени при метастазах КРР [13, 14, 41, 43, 55, 61]. В этих исследованиях приводятся данные о безопасности и преимуществах подобных вмешательств, по сравнению с открытыми операциями, у подобранных больных в специализированных центрах. Сообщалось о снижении интраоперационной кровопотери, уменьшении частоты осложнений и сроков госпитализации.

В 2017 году в Саутгемптоне, Великобритания, была проведена согласительная конференция, посвященная разработке клинических рекомендаций по выполнению ЛРП [7]. 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, надо отметить, что в связи, с высоким риском предвзятых, необъективных результатов в опубликованных материалах, рекомендации данного консенсуса получили низкий уровень доказательности. Так же отмечено, что роль обширных резекций печени, выполняемых лапароскопическим доступом, требует дополнительных исследований.

В 2018 году были опубликованы результаты рандомизированного, одноцентрового исследования - The OSLO-COMET Randomized Controlled Trial [19]. В университетской клинике г. Осло, проводилось сравнение непосредственных результатов лечения после лапароскопических и открытых паренхимощадящих резекций печени при метастазах КРР. С февраля 2012 по январь 2016 года в исследование были рандомизированы 280 пациентов (133 в лапароскопическую группу (ЛГ) и 147 в открытую (ОГ)), которым предполагалось

выполнить как первичные, так и повторные, атипичные или анатомические резекции до трех рядом расположенных сегментов печени.

По результатам OSLO - COMET Trial, было получено снижение частоты послеоперационных осложнений в ЛГ (24(13%) против 44(31%), $p = 0,021$). Значимых различий в объеме кровопотери (ОГ 200 (126 – 273) мл против 300 (224 – 375) мл в ЛГ, $p = 0,062$); во времени оперативного вмешательства (в ЛГ 123 (108 - 138) мин. против 120 (106 - 134) мин. в ОГ, $p = 0,76$); частоте R0 границ резекции (92 (71%) в ЛГ против 102 (71%) в ОГ, $p = 0,83$), между группами получено не было.

При анализе отдаленных результатов, ни в одном из опубликованных исследований не отмечено значимых различий в общей и безрецидивной выживаемости между пациентами, перенесшими лапароскопические и открытые резекции печени по поводу метастазов колоректального рака. Помимо этого, следует отметить, что послеоперационные осложнения, являются независимым фактором плохого прогноза в отношении онкологических результатов после резекции печени, наряду с мутацией RAS [66]. Таким образом, лапароскопический подход может потенциально обеспечить онкологическое преимущество за счет снижения послеоперационных осложнений.

Более частому применению лапароскопических технологий при резекции печени, во многом, поспособствовал отказ от концепции того, что при метастазах колоректального рака оптимальной является только анатомическая резекция печени [2], в пользу сохранения как можно большего объема ткани печени, т.е. выполнение паренхимощадящих вмешательств, что не ухудшает онкологические результаты [22, 35, 57]. А с другой стороны, то, что ширина отрицательной границы резекции не влияет на выживаемость и на частоту рецидива, поэтому достаточным может считаться отступ от метастаза в 1 мм [48].

Учитывая отсутствие возможности тактильного исследования при видеоэндоскопических вмешательствах, большое значение, для более широкого распространения и внедрения лапароскопических резекций печени при метастазах КРР, имеют методики пред- и интраоперационной диагностики.

МРТ является чувствительным методом визуализации, позволяющим выявить метастатические очаги в печени размером > 10 мм в 95% случаев, при этом для очагов < 10 мм чувствительность данной методики составляет 62% [36]. Интраоперационное лапароскопическое УЗИ (иУЗИ) печени, с высокой точностью позволяет идентифицировать очаговые образования печени [5], по данным разных авторов чувствительность данной методики составляет от 88% до 100% [23, 26, 50]. Лапароскопическое иУЗИ применяется для визуализации и выявления как диагностированных на дооперационном этапе метастазов, так и для ранее не диагностированных очагов и определения адекватных границ резекции. Учитывая то, что чем раньше выявляется метастатическое поражение печени, тем больше шанс на выполнение радикального оперативного вмешательства, некоторыми авторами рассматривалась целесообразность выполнения иУЗИ печени при лапароскопических операциях по поводу непосредственно колоректального рака [65]. Но Ellebaek S. и соавторы, в ходе рандомизированного исследования не выявили преимуществ данного подхода в рутинной практике [18]. Так же надо отметить, что при выполнении иУЗИ имеются сложности, при выявлении небольших подкапсульных метастатических образований [54].

Последние годы появляются сообщения о применении интраоперационной флюоресцентной навигации в хирургии печени. Данная методика позволяет не только в режиме реального времени во время операции визуализировать границы сегментов печени [10, 29], но и выявлять поверхностно расположенные, на глубине ≤ 10 мм, метастазы размерами от 1 мм [24, 28]. По мере развития лапароскопической системы визуализации, данная методика начинает применяться при лапароскопических резекциях печени [34, 59], но пока не имеет широкого распространения.

Учитывая небольшое количество сравнительных исследований, посвященных лапароскопическим резекциям печени при метастазах колоректального рака и большой риск смещения опубликованных результатов, актуальным выглядит проведение собственного исследования, целью которого является улучшение непосредственных показателей лечения больных с

метастазами колоректального рака в печени и определение онкологической эффективности лапароскопических резекций печени по поводу метастазов колоректального рака.

Прежде чем приступить к проведению клинического исследования, нами был проведен метаанализ имеющихся исследований, сравнивающих открытые (ОРП) и лапароскопические резекции печени (ЛРП) при метастазах КРР, с целью выявления преимуществ и ограничений ЛРП, наряду с оценкой отдаленных результатов лечения.

Метаанализ

Метаанализ выполнен в соответствии с критериями и рекомендациями PRISMA [37]. Поиск литературы проводился в феврале 2019, при помощи электронной базы медицинской литературы Medline.

Для поиска использовались следующие ключевые слова: «laparoscopy», «laparoscopic», «surgery», «hepatectomy», «liver resection», «hepatic resection», «colorectal cancer», «colorectal liver metastases». В метаанализ были включены полнотекстовые англоязычные статьи, в которых проводилось сравнение открытых и лапароскопических резекций печени при метастазах КРР. Дополнительно был проведен анализ библиографических данных отобранных статей, для выявления ранее найденных исследований, посвященных данной теме.

Статистический анализ

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 $p < 0,1$.

Результаты поиска

В результате составленного запроса в PubMed, в базе Medline найдено 1037 статей, опубликованных с 1 февраля 1992 года по 29 января 2019 года (Рисунок 1). 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 лапароскопические и открытые резекции печени при метастазах КРР. Из них одно рандомизированное исследование The OSLO-COMET Randomized Controlled Trial [19].

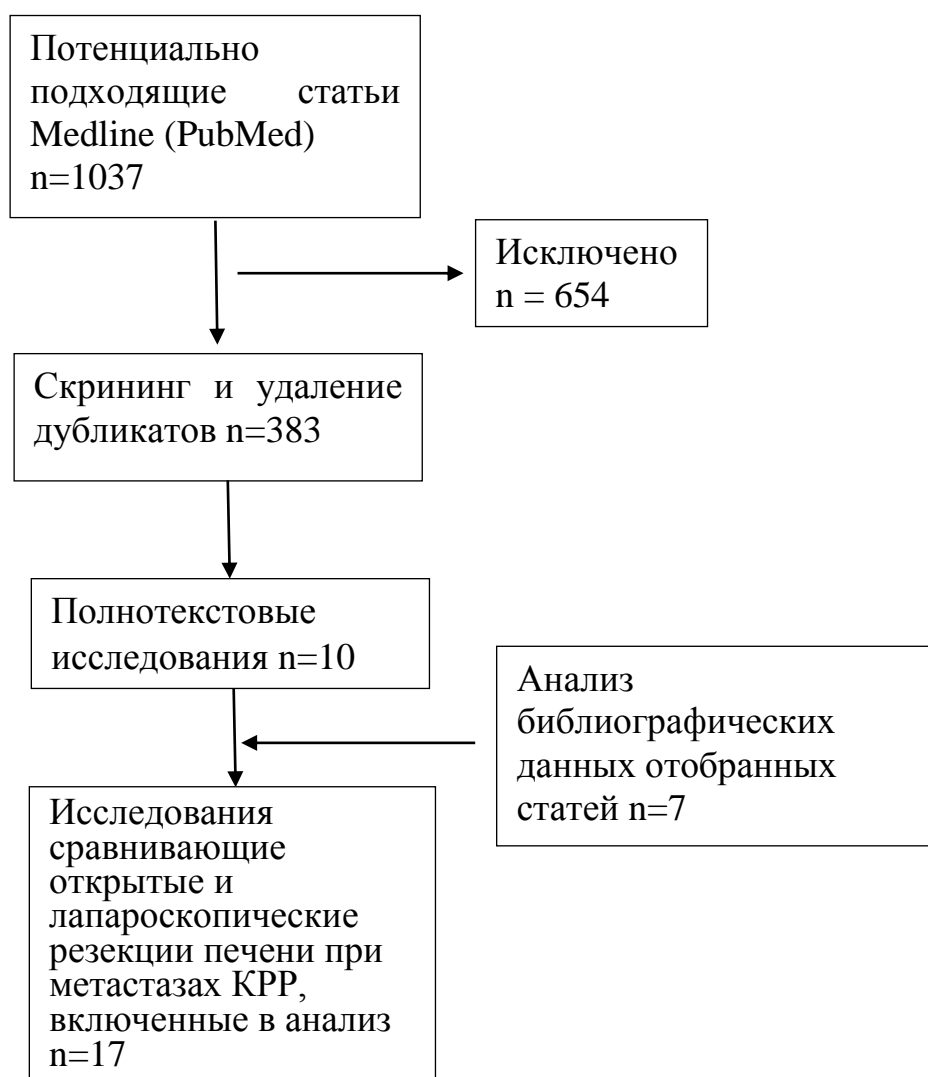


Рисунок 1 – Диаграмма поиска источников литературы

Получение данных

Данными включенными в анализ являлись: 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.

Критерии включения и исключения

Критерии включения в анализ: взрослые пациенты с метастазами КРР в печени, которым была выполнена резекция печени открытым или лапароскопическим способом; предшествующее удаление первичной опухоли прямой или ободочной кишки.

Критерий исключения из анализа: тезисы докладов, письма, редакционные статьи, экспертные заключения, тематические доклады, обзоры литературы, исследования на животных, исследования без четко выраженных результатов, представляющих интерес, несравнительные исследования, симультанный характер вмешательств.

Качество исследований

Для каждого исследования проводилась оценка качества по системе оценки качества сравнительных исследований Newcastle – Ottawa Score (NOS). Высококачественным считается исследование при наличии уровня 7 из 9 звезд (Таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика исследований, включенных в анализ

Автор	Год	Период	Страна	Дизайн	Шкала качеств а	N	
						ЛРП	ОРП
Mala et al. [38]	2002	1998-2001	Норвегия	ретроспективный	5	13	14
Castaing et al. [14]	2009	1997-2007	Франция	ретроспективный	6	60	60
Abu Hilal et al. [8]	2010	2004-2009	Великобри тания	ретроспективный	5	50	85
Topal et al. [61]	2012	2002-2008	Бельгия	ретроспективный	6	20	20
Cheung et al. [15]	2012	2002-2011	Китай	ретроспективный	5	20	40
Guerron et al. [25]	2012	2006-2012	Франция	ретроспективный	5	40	40
Cannon et al. [13]	2012	1995-2010	США	ретроспективный	6	35	140
Iwahashi et al. [30]	2013	2007-2012	Япония	ретроспективный	6	21	21
Qiu et al. [49]	2013	2008-2012	Китай	проспективный	6	30	30
Montalti et al. [41]	2014	2005-2012	Бельгия	ретроспективный	6	57	57
Kubota et al. [33]	2014	2006-2013	Япония	ретроспективный	4	43	62
Tohme et al. [60]	2015	2009-2013	США	ретроспективный	5	66	66
Nachmany et al. [42]	2015	2010-2015	Израиль	ретроспективный	4	42	132
Hasegawa et al. [27]	2015	1998-2013	Япония	ретроспективный	4	100	68
Untereiner et al. [62]	2016	2012-2015	Франция	проспективный	6	18	101
Karagkounis et al. [32]	2016	2006-2015	США	проспективный	5	65	65
Fretland et al. [19]	2018	2012-2016	Норвегия	рандомизированный	7	133	147

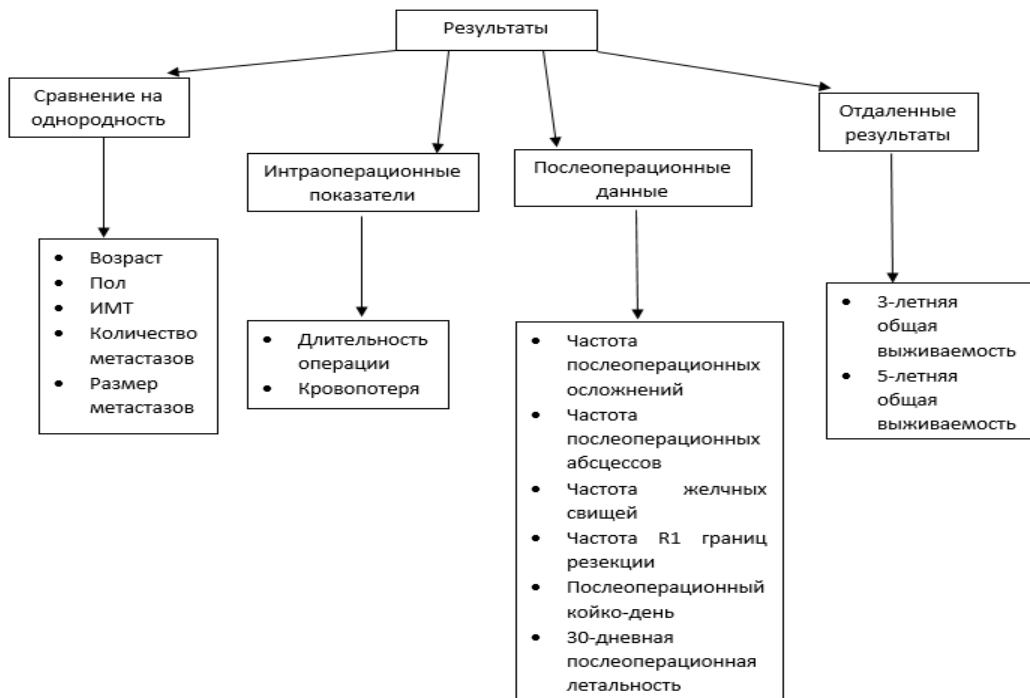


Рисунок 2 – Схема описания результатов

РЕЗУЛЬТАТЫ

Схема описания результатов представлена на Рисунке 2. 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

Интраоперационные показатели

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) (Рисунок 3).

2. Кровопотеря в среднем на 213 мл была меньше в группе ЛРП (РСВ= - 213,20; 95% ДИ – 317,5 – -108,9; p < 0,0001) (Рисунок 4).

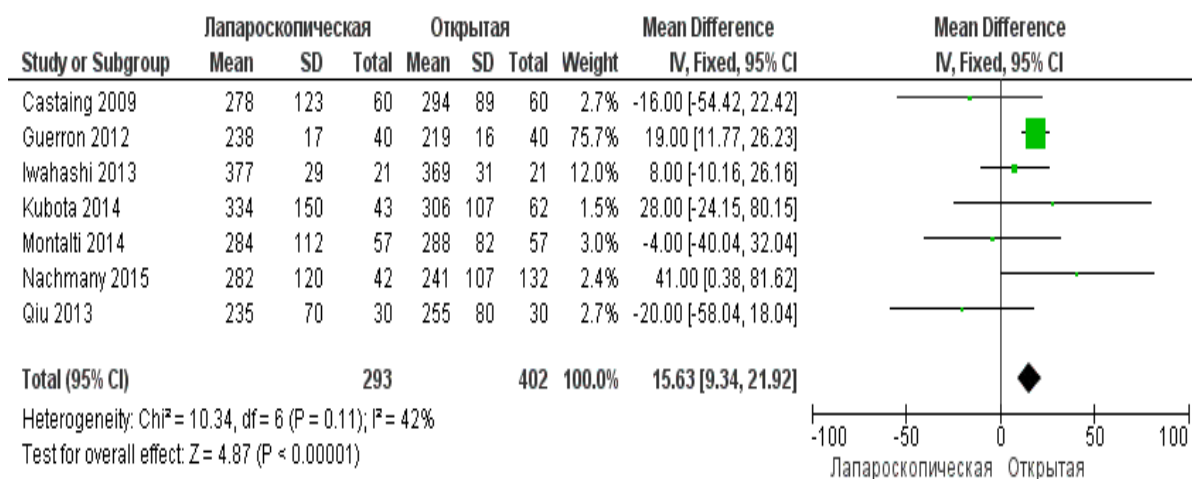


Рисунок 3 – Forestplot метаанализа, оценивающий длительность оперативного вмешательства в группах сравнения

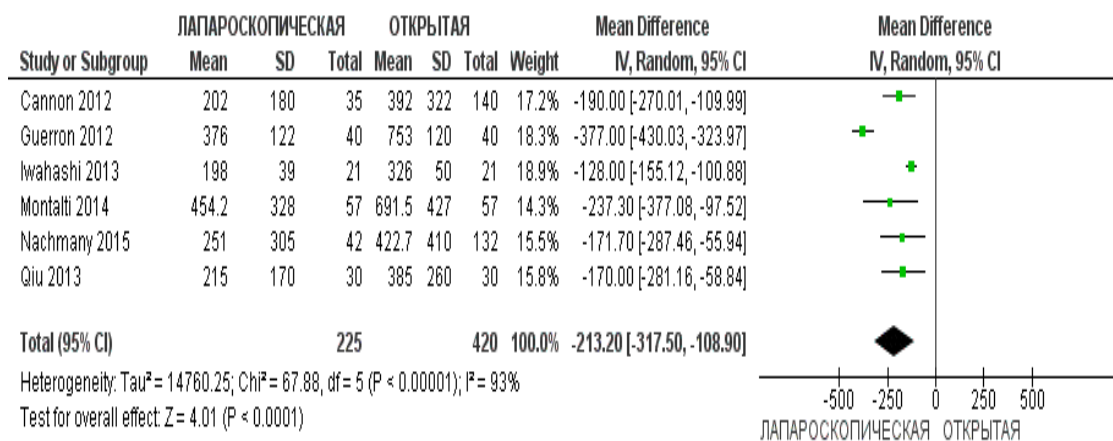


Рисунок 4 – Forestplot метаанализа, оценивающий объем интраоперационной кровопотери в группах сравнения

Послеоперационные показатели

1. Частота послеоперационных осложнений (Рисунок 5) 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).

2. При сравнении групп по частоте развития послеоперационных абсцессов (Рисунок 6), 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).

3. Частота возникновения желчных свищей в послеоперационном периоде (Рисунок 7), 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).

4. Частота R1 границ резекции (Рисунок 8) 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)

5. Послеоперационный койко-день (Рисунок 9) в среднем на 3 дня был меньше в группе ЛРП (PCB = -3,48; 95% ДИ -4,70 – -2,25; p < 0.00001).

6. Статистически значимых различий по уровню 30-дневной послеоперационной летальности (Рисунок 10), между группами выявлено не было – 1/378 (0,26%) против 8/673 (1,2%) (ОШ = 0,3; 95% ДИ 0,07 – 1,28; $p = 0,1$).

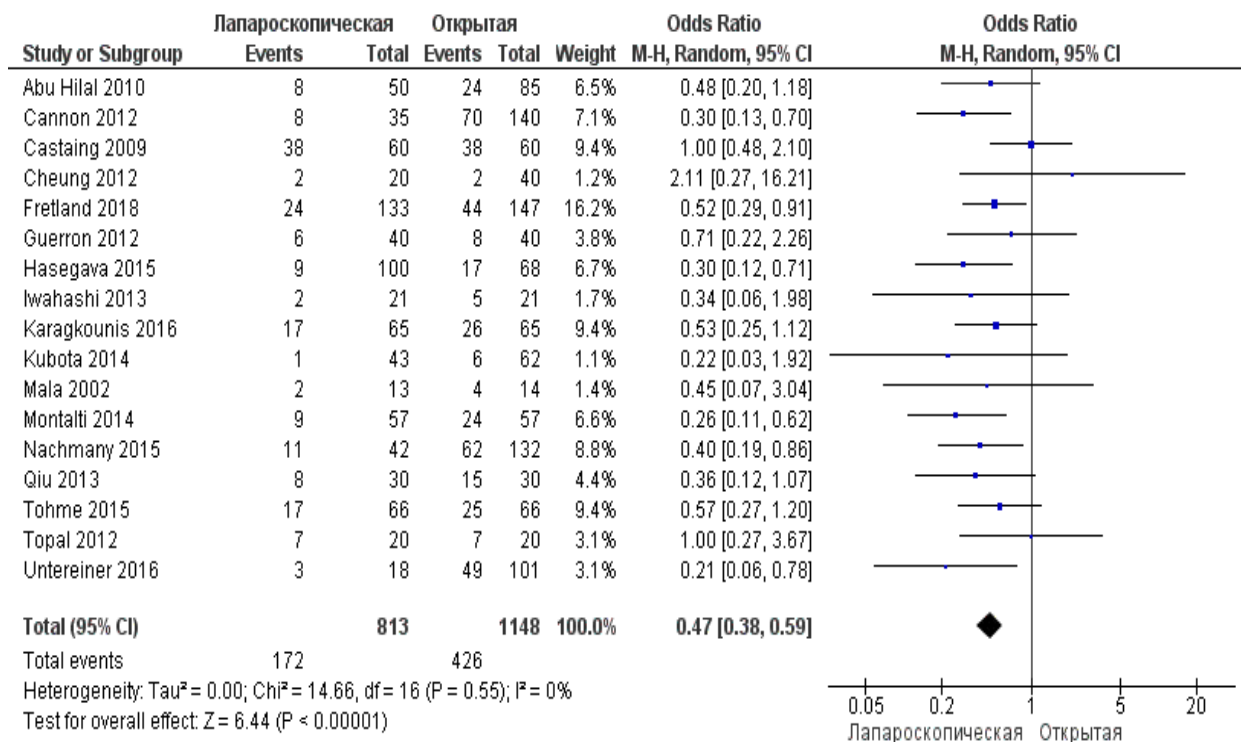


Рисунок 5 – Forestplot метаанализа, оценивающий частоту послеоперационных осложнений в группах сравнения

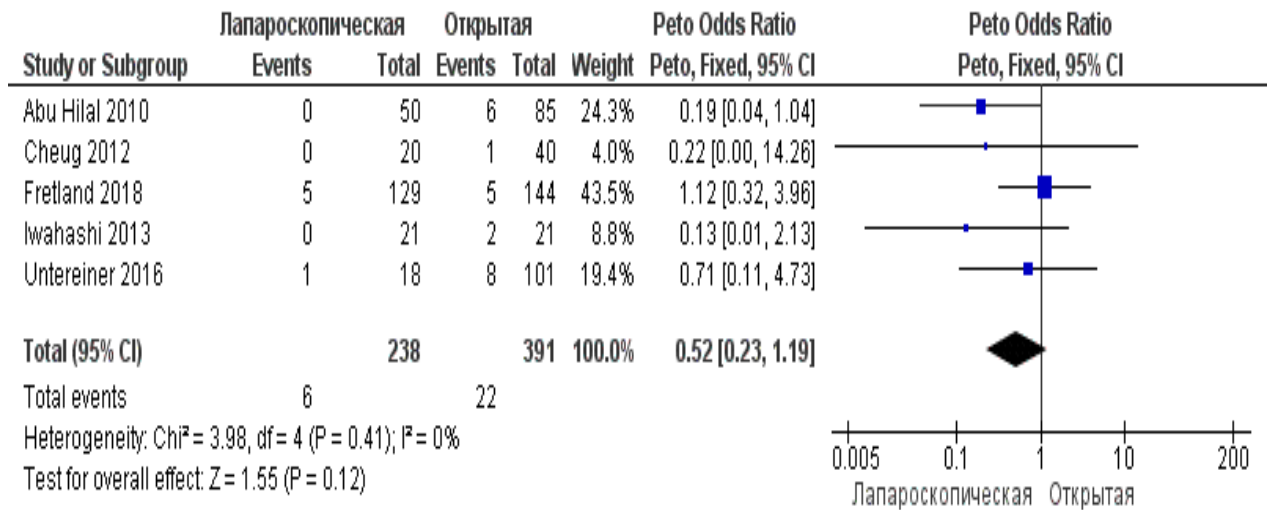


Рисунок 6 – Forestplot метаанализа, оценивающий частоту послеоперационных абсцессов в группах сравнения

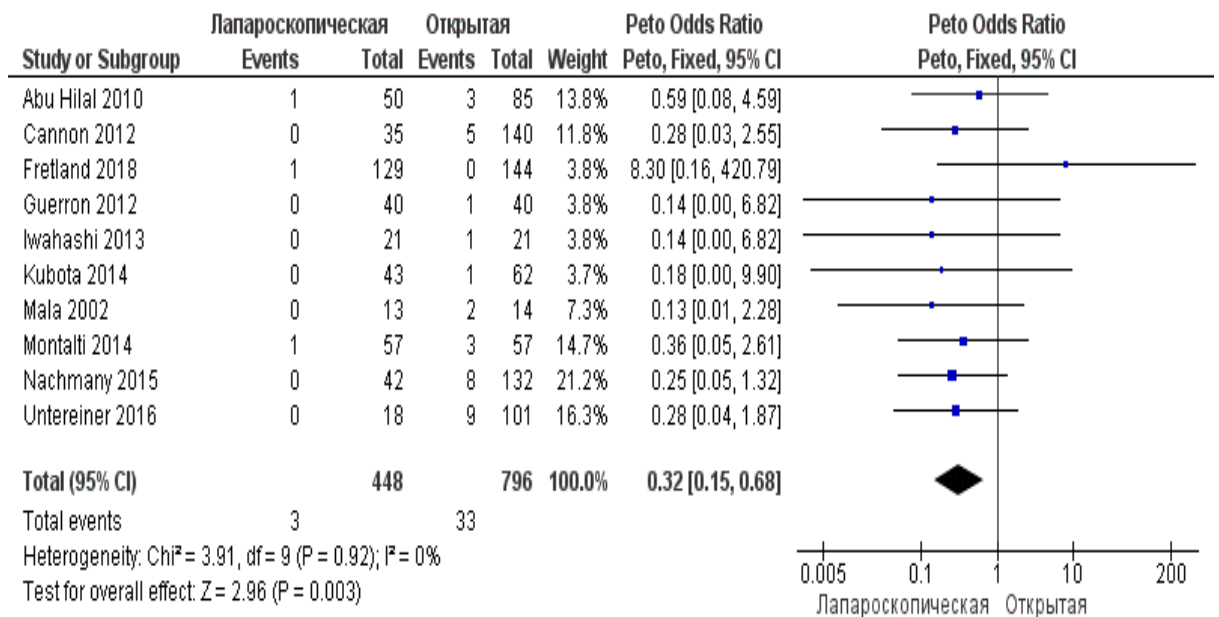


Рисунок 7 – Forestplot метаанализа, оценивающий частоту возникновения желчных свищей в группах сравнения

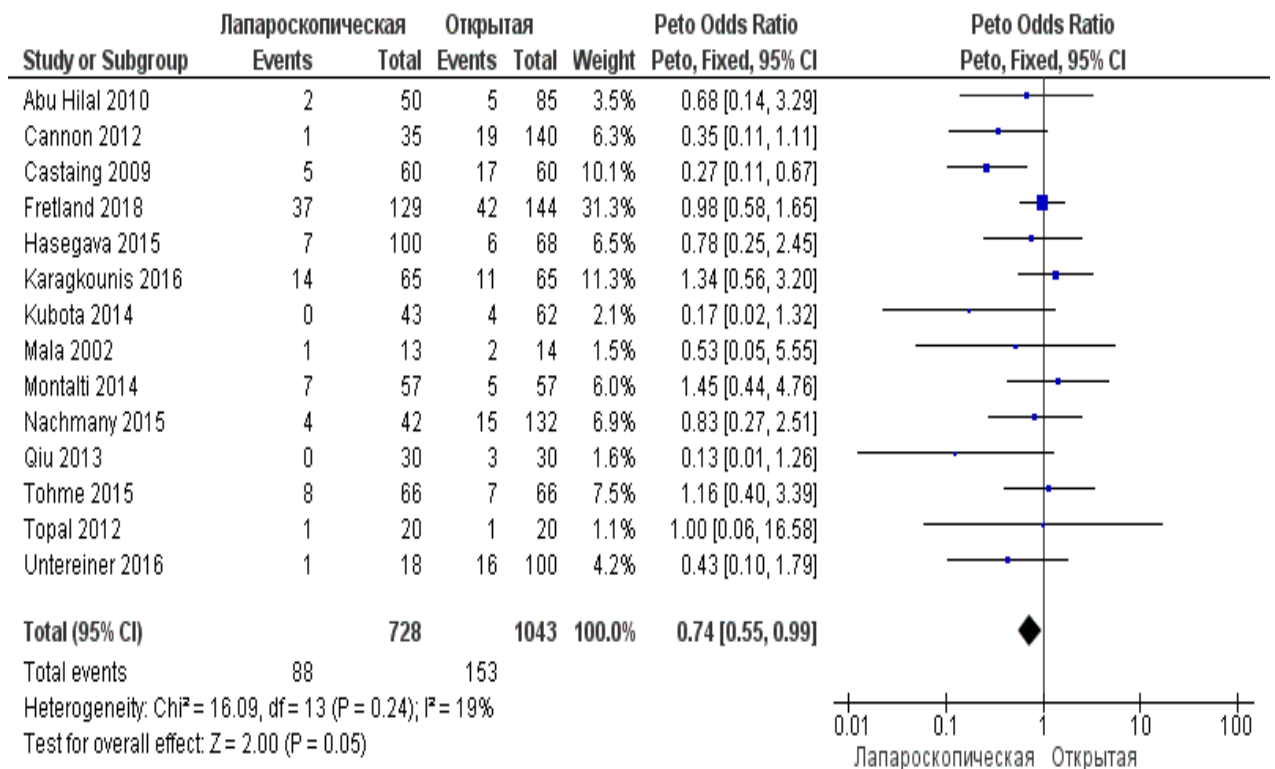


Рисунок 8 – Forestplot метаанализа, оценивающий частоту R1 границ резекции в группах сравнения

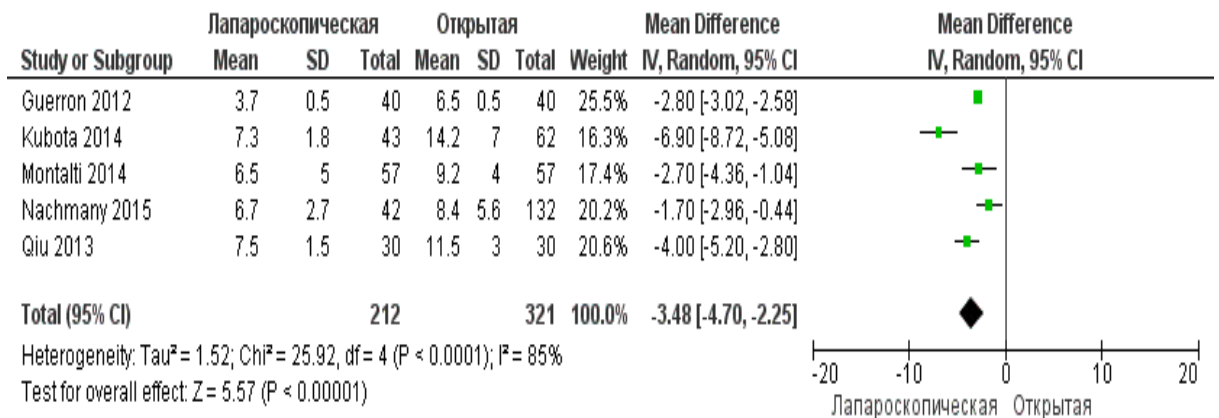


Рисунок 9 – Forestplot метаанализа, оценивающий послеоперационный койко-день в группах сравнения

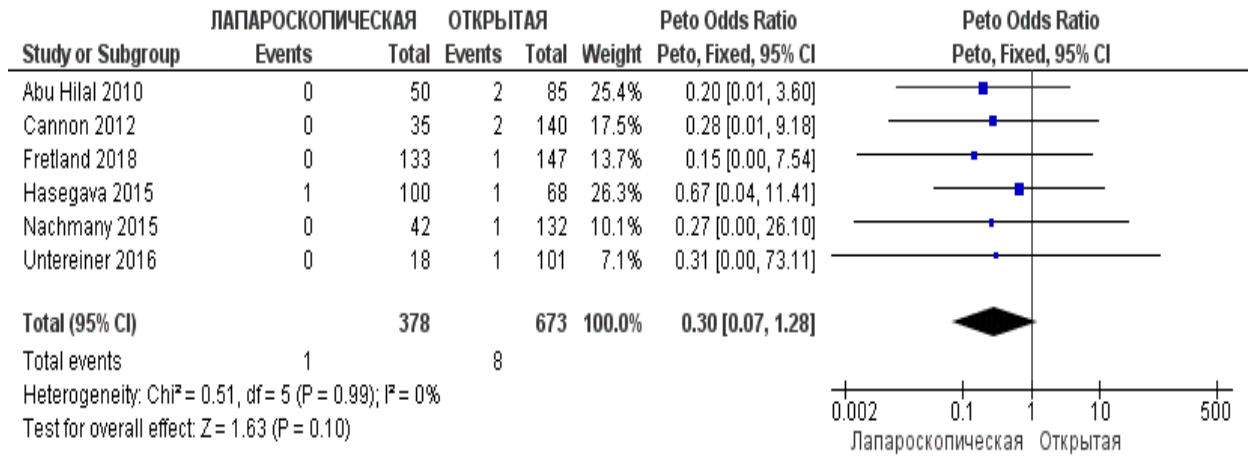


Рисунок 10 – Forestplot метаанализа, оценивающий 30-дневную послеоперационную летальность в группах сравнения

Отдаленные результаты

Как при оценке общей 3-летней выживаемости 426/537 (79%) против 638/889 (72%) (Рисунок 11), так и при оценке 5-летней общей выживаемости 246/444 (55%) против 246/537 (46%) (Рисунок 12), 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; $p = 0,06$).

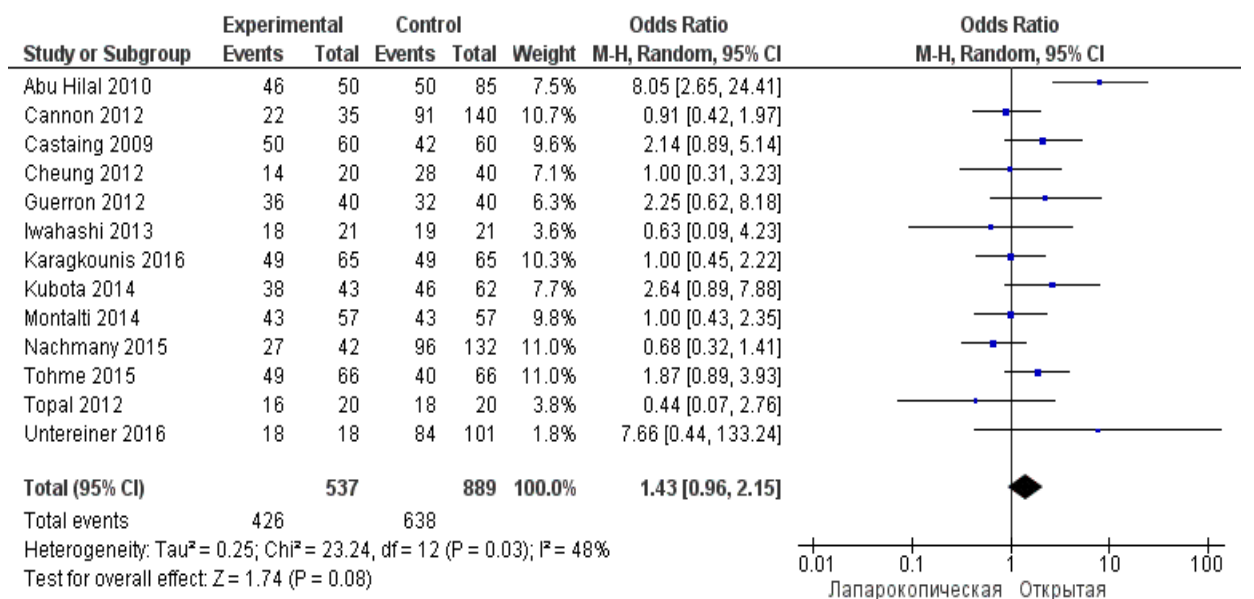


Рисунок 11 – Forestplot метаанализа, оценивающий 3-летнюю общую выживаемость в группах сравнения

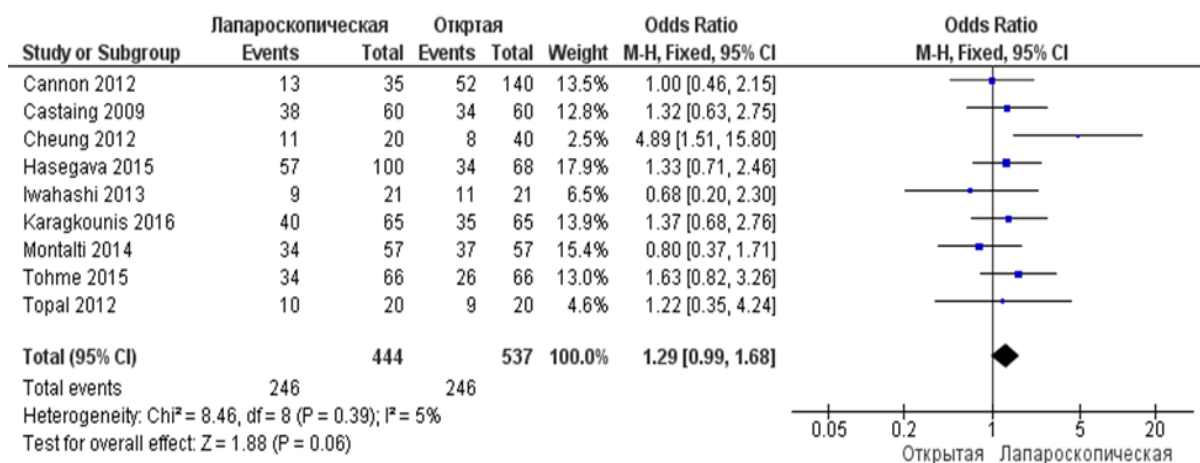


Рисунок 12 – Forestplot метаанализа, оценивающий 5-летнюю общую выживаемость в группах сравнения

Резюме

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 [19], 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 [14, 38, 62].

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.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования

В ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России с ноября 2017 года по май 2019 года, проведено нерандомизированное клиническое исследование по типу «случай-контроль», посвященное сравнению непосредственных результатов лечения пациентов после резекций печени, выполненных из лапароскопического и открытого доступа, по поводу метастазов колоректального рака. Протокол исследования № 78 от 02.11.2017 года, был рассмотрен и утвержден на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Критериями включения в исследование являлись:

1. наличие у пациента резектабельных метастазов КРР в печени, выявленные по данным КТ/МРТ брюшной полости;
1. удаленная первичная опухоль;
2. информированное согласие на участие в исследовании.

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

Критериями невключения в исследование являлись:

1. наличие рецидива КРР;
2. проведение повторных резекций печени;
3. неоперабельные метастазы КРР любой локализации;
4. необходимость сосудистой или билиарной реконструкции;
5. проведение РЧА.

Критериями исключения служили:

1. доброкачественные новообразования печени по данным патоморфологического исследования;
2. конверсия в открытое вмешательство.

Первичная точка исследования: частота R0 резекций.

Вторичные точки исследования: частота интра- и послеоперационных осложнений, послеоперационный койко-день.

В основную группу были включены больные, которым была выполнена резекция печени лапароскопическим доступом, результаты лечения этих больных были проанализированы проспективно. С ноября 2017 года по май 2019 года в основную группу было включено 49 пациентов. Из группы были исключены три пациента. В одном случае, по результатам интраоперационного ультразвукового исследования печени и срочного патоморфологического исследования, метастатическая природа образований в печени не была подтверждена. В двух случаях, больным произведена конверсия в открытое вмешательство, по причине технических сложностей, связанных с расположением постоянной илеостомы в правой мезогастральной области и невозможности адекватно установить троакары. Результаты лечения данных больных были исключены из анализа.

В ретроспективную контрольную группу были подобраны 46 сопоставимых пациента, которым выполнялись резекции печени из открытого доступа. Основными критериями подбора пациентов являлись: посегментарное расположение метастазов, их количество и размер. Больные в данной группе были прооперированы в период с 2015 года по 2017 год.

Таким образом, проведено сравнение результатов лечения 46 пациентов основной и 46 пациентов контрольной группы (Рисунок 13).



Рисунок 13– Схема дизайна исследования

*Случай подробно разобран на страницах 39-43

2.2. Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 13.3 (Tibco, США).

Вся информация о больных, результаты обследования и лечения были внесены в специально разработанную базу данных в Microsoft Access 2016. Распределение непрерывных данных оценивали с помощью теста Шапиро - Уилко. Непрерывные данные с параметрическим распределением описывали средним и стандартным отклонением, группы сравнивали критерием Стьюдента. Непрерывные данные с непараметрическим распределением описывали медианой и квартилями, группы сравнивали критерием Манна-Уитни. Бинарные данные сравнивали критерием χ^2 с поправкой Йейтса при ожидаемых частотах ≥ 5 , в других случаях критерием Фишера. Выживаемость оценивали по методу Каплан-Майера. Полученные различия считали статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

2.3. Характеристика больных

В основной группе, в соответствии с дизайном исследования, 46 пациентам выполнена резекция печени из лапароскопического доступа по поводу метастазов КРР. В контрольную группу ретроспективно отобраны, сопоставимые по количеству, размеру и расположению метастатических очагов, пациенты, которым были выполнены резекции печени из открытого доступа. Проведено сравнение групп на однородность по клинико-демографическим параметрам.

Таблица 3 – Клиническая характеристика больных

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

Продолжение таблицы 3 – Клиническая характеристика больных

Признак	Группа		p
	Основная n=46	Контрольная n=46	
РЭА, нг/мл, медианна (квартили)	3,8 (2,0;10,0)	3,2 (2,0;8,4)	0,9
Объем операции на кишке			0,2
БАР	2(4%)	3(7%)	
БПЭ	1(6%)	2(10%)	
ПРПК	16(35%)	16(35%)	
КПЭ	1(2%)	2(4%)	
ЛГКЭ	5(11%)	7(15%)	
ПГКЭ	3(7%)	3 (7%)	
НПР	7(16%)	1(2%)	
Резекция сигмовидной кишки	5(11%)	4(9%)	
Операция Гартмана	4(9%)	5(11%)	
При обширных резекциях печени, медианна (квартили)			0,8
Число метастазов	4,0 (3,0;5,0)	4,0 (4,0;4,0)	
Размер наибольшего метастаза	4,0 (3,5;4,8)	4,0 (2,5;5,6)	0,8
При экономных резекциях печени медианна(квартили)			0,2
Число метастазов	2,0 (1,0;2,0)	2,0 (1,0;3,0)	
Размер наибольшего метастаза	2,5 (1,7;3,0)	2,7 (2,0;4,0)	0,2

По возрасту обе группы были сопоставимы – 62 ± 10 года при малоинвазивных вмешательствах против 58 ± 12 лет при традиционных операциях, $p = 0,1$. Статистически значимых различий в основной и контрольной группах, по распределению мужского и женского пола не было, $p = 0,8$. По ИМТ различий также не было: 26 ± 3 при лапароскопическом доступе против 25 ± 3 при открытом, $p = 0,4$. Количество больных с анестезиологическим риском ASA II – 11(24%) в основной и 18(39%) в контрольной группе, а с ASA III – 35(76%) и 28(61%) в группах, соответственно, $p = 0,2$.

В обеих группах чаще выполнялись резекции печени по поводу метастазов рака прямой кишки - 29/46 (63%) и 25/46 (54%), соответственно. Глубина инвазии опухоли T3-4 в основной группе была в 41/46 (89%) случаях, а в контрольной

группе в 44/46 (96%), $p = 0,4$. Метастазы в регионарных лимфоузлах были выявлены у 29 пациентов каждой из групп.

В обеих группах, наиболее часто метастатическое поражение печени носило метакронный характер, т.е. метастазы в печени диагностировали позднее чем через 6 месяцев от момента выявления первичной опухоли, 28(61%) в основной и 26(57%) в контрольной группах, $p = 0,8$. Медиана числа метастазов в группе лапароскопического доступа составила 2 (1,0;3,0), а группе открытого доступа – 2,0 (1,0;4,0), $p = 0,1$. По размеру наибольшего метастатического очага различий не было. Отдельно были проанализированы данные показатели при обширных и экономных резекциях для каждой из групп и статистически значимых различий не получено.

Группы являлись однородными по показателю РЭА, медиана уровня РЭА – 3,8 нг/мл в основной группе, против 3,2 нг/мл в контрольной, $p = 0,9$. По объему оперативного вмешательства на кишке по поводу первичной опухоли, группы также статистически значимо не отличались.

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%.

Таким образом, по клинико-демографическим критериям, обе группы были однородны.

2.4. Методы исследования

Пациентам в обеих группах проводились стандартные клинические, лабораторные и инструментальные обследования.

Всем пациентам, включенным в исследование, выполнялись видеоэндоскопические исследования ЖКТ. Исследования проводились на базе отдела эндоскопической диагностики и хирургии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (руководитель – д.м.н., профессор В. В. Веселов). Для выполнения исследований использовались гастроскопы и колоноскопы фирм Pentax и Olympus (Япония).

В обязательном порядке проводилась гастроскопия, для выявления возможных сопутствующих патологий верхних отделов ЖКТ и проведения ее коррекции на догоспитальном этапе.

Учитывая, что в исследование были включены пациенты уже перенесшие операции по поводу рака прямой/ободочной кишки в различном объеме, выполнялась колоноскопия (за исключением случаев, когда первоначально была выполнена колпроктэктомия), с целью выявления местного рецидивирования и наличия полипов, в оставшихся отделах ободочной и прямой кишки.

На базе отдела изучения микробиологических и иммунологических исследований ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (руководитель к.б.н. М.А. Сухина), выполнялось определение уровня онкомаркеров РЭА и СА 19-9, антител к вирусу гепатита С, поверхностного антигена вируса гепатита В, антител к *Treponema pallidum* на догоспитальном этапе, и полный, в случае необходимости, спектр бактериологических исследований и определение токсинов А и В *Clostridium difficile* в послеоперационном периоде.

Ультразвуковые исследования выполняли специалисты отдела ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (руководитель отдела — к.м.н., Ю.Л. Трубачева).

Интраоперационное исследование проводилось на приборе ProFocus 2202 фирмы BK Medical, при лапароскопических операциях используется миниконвексный датчик 8666-RF частотой 10 МГц, а при открытых операциях – миниконвексный датчик 8815 частотой 10 МГц. После операции, при наличии показаний, пациентам выполнялось УЗИ органов брюшной полости на аппарате Philips U 22 с датчиком частотой 2,5-6,5 МГц.

Всем больным до операции было выполнено: КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с помощью 64-срезового аппарата Philips Brilliance CT 64 Slice; МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием на аппарате Achieva 1,5 Т (выполнялось после КТ, для определения ранее не выявленных очагов и/или дифференциальной диагностики очагов, чья природа неясна). Эти исследования проводились в отделе рентгенодиагностики, компьютерной и магнитно-резонансной томографии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (руководитель – д.м.н. И.В. Зароднюк).

Соматический статус больных оценивали с помощью функциональных исследований сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной систем и лабораторных анализов. При наличии сопутствующей патологии, оценивали её степень компенсации. При декомпенсированной сопутствующей патологии проводили её коррекцию до компенсированного состояния. Дополнительно оценивали состояние больного по шкале ASA (Американское общество анестезиологов).

Патоморфологическое исследование, выполняли в лаборатории патоморфологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (руководитель отдела – к.м.н. О.А. Майновская).

При морфологическом исследовании удаленного препарата, оценивали границы резекции, гистологический тип опухолевых узлов, патоморфоз метастазов, после проведенное химиотерапии (Рисунок 14, Рисунок 15). Степень регресса метастазов оценивали в соответствии со схемой Mandart et al. в модификации для метастазов в печени [39, 56], она включает 5 степеней регрессии

опухоли (Tumor Regression Grade — TRG), в зависимости от наличия остаточных опухолевых клеток и степени фиброза (Таблица 5).



Рисунок 14 – Фотография рассеченного макропрепарата, удаленного метастатического очага 4 сегмента печени, стрелками отмечен метастаз. Пациент П. И/Б 7707/17

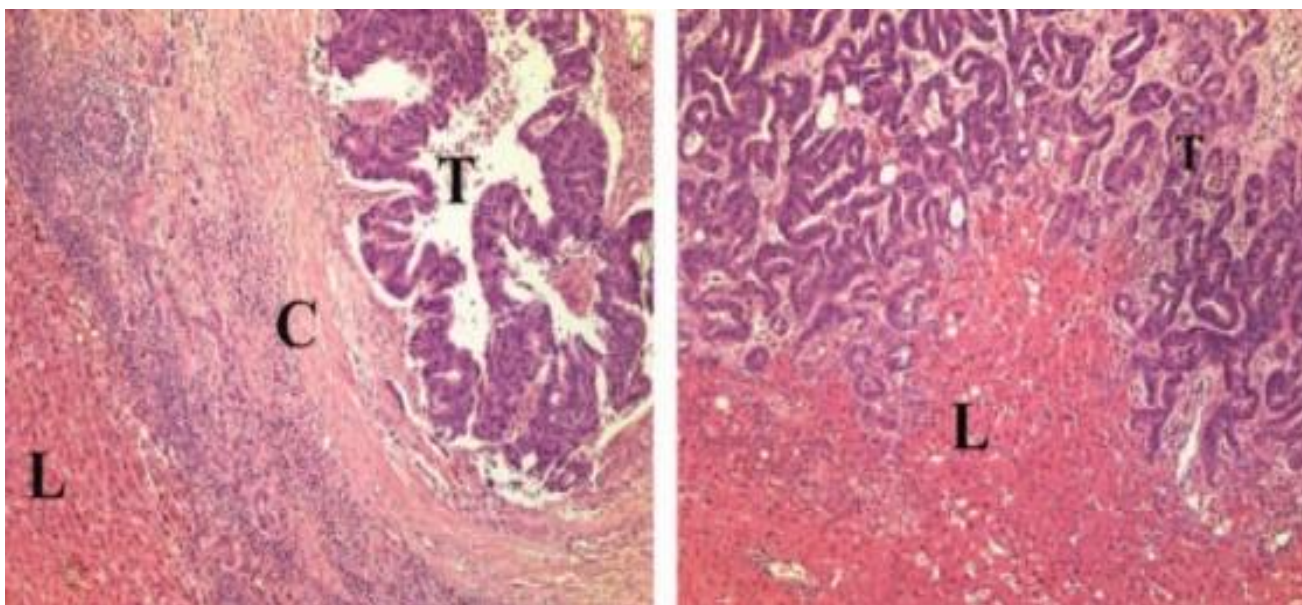


Рисунок 15 – Фотография микропрепарата, удаленного метастаза 4 сегмента печени. Окраска гематоксилин и эозин, увеличение x 80. L - паренхима печени, С – фиброзная капсула, Т – метастаз. Пациент П. И/Б 7707/17

Таблица 5 – Степени регрессии опухоли в ответ на лечение по A. Mandard et al

I степень регрессии опухоли (полная регрессия) (TRG1) — отсутствие опухолевых клеток, наличие очага фиброза на месте опухоли (возможно отсутствие фиброза)
II степень регрессии опухоли (TRG2) — сохранение немногочисленных опухолевых клеток на фоне фиброзных изменений
III степень регрессии опухоли (TRG3) — большое количество сохраненных опухолевых клеток на фоне преобладания фиброза
IV степень регрессии опухоли (TRG4) — опухолевые элементы преобладают над фиброзными изменениями
V степень регрессии опухоли (TRG5) — отсутствие признаков регрессии опухоли, отсутствие фиброза

Также, в случае расхождения данных предоперационных и интраоперационных обследований, когда по данным иУЗИ образования в печени трактовались как доброкачественные, для принятия окончательного решения о

продолжении оперативного вмешательства, в отдел патоморфологии отправляли биопсийный материал из операционной, для срочного исследования. Необходимость срочных гистологических исследований, мы хотим проиллюстрировать следующим примером.

Больной Г. 61 года И\Б 3142\18 в 2018 году находился на стационарном лечении в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

История заболевания: в апреле 2017 при обследовании по месту жительства в Подмоскowie была выявлена аденокарцинома прямой кишки cT3N1M0, в ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» проведено 2 курса ХЛТ, СОД 36 Гр (дата окончания 07.06.17г.). Обратился в НМИЦ колопроктологии в августе 2017 года, обследован – по органам и системам без особенностей. Отдаленных метастазов выявлено не было.

16.08.17 больному выполнена операция в объеме передней резекции прямой кишки с формированием сигмо-ректального аппаратного анастомоза, двуствольной трансверзостомии. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Гистологическое исследование № 37656-37703: аденокарцинома прямой кишки с умеренно выраженными признаками регрессии - TRG 4 (по Mandard), ypT3N1b (3/75), R0.

В последующем с сентября 2017 года по февраль 2018 больному было проведено 7 курсов ХТ по схеме XELOX. После чего проведено контрольное обследование. По результатам колоноскопии, КТ грудной клетки и МРТ малого таза, данных за наличие местного рецидива заболевания и отдаленных метастазов в легких получено не было. По данным проктографии: выхода контрастного препарата за пределы кишечной стенки выявлено не было, анастомоз состоятелен. При КТ брюшной полости был выявлен очаг подозрительный на метастатический в 7 сегменте печени (Рисунок 16).

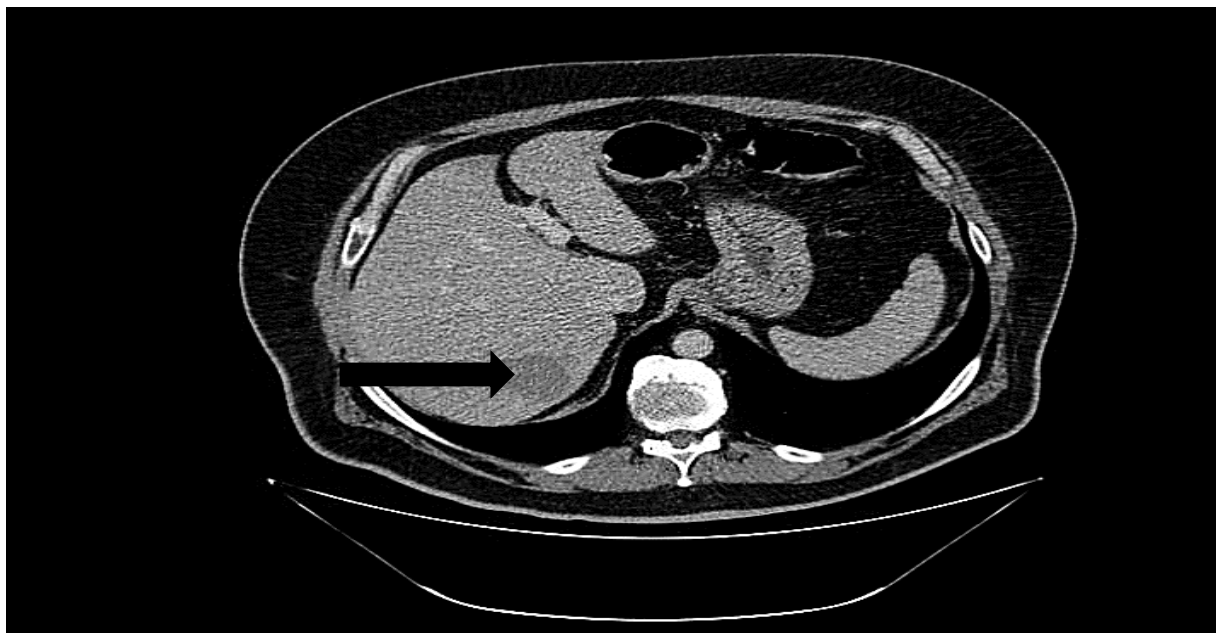


Рисунок 16 – Фотография компьютерной томограммы брюшной полости пациента Г. И/Б 3142\18(стрелкой указан очаг в 7 сегменте печени).

Для уточнения диагноза, выполнено МРТ брюшной полости с внутривенным контрастированием: печень нормальной формы и размеров, с четкими ровными контурами. При в/в контрастировании определялось интенсивное накопление препарата очагом в S7 размерами 36x20 мм (Рисунок 16.1).

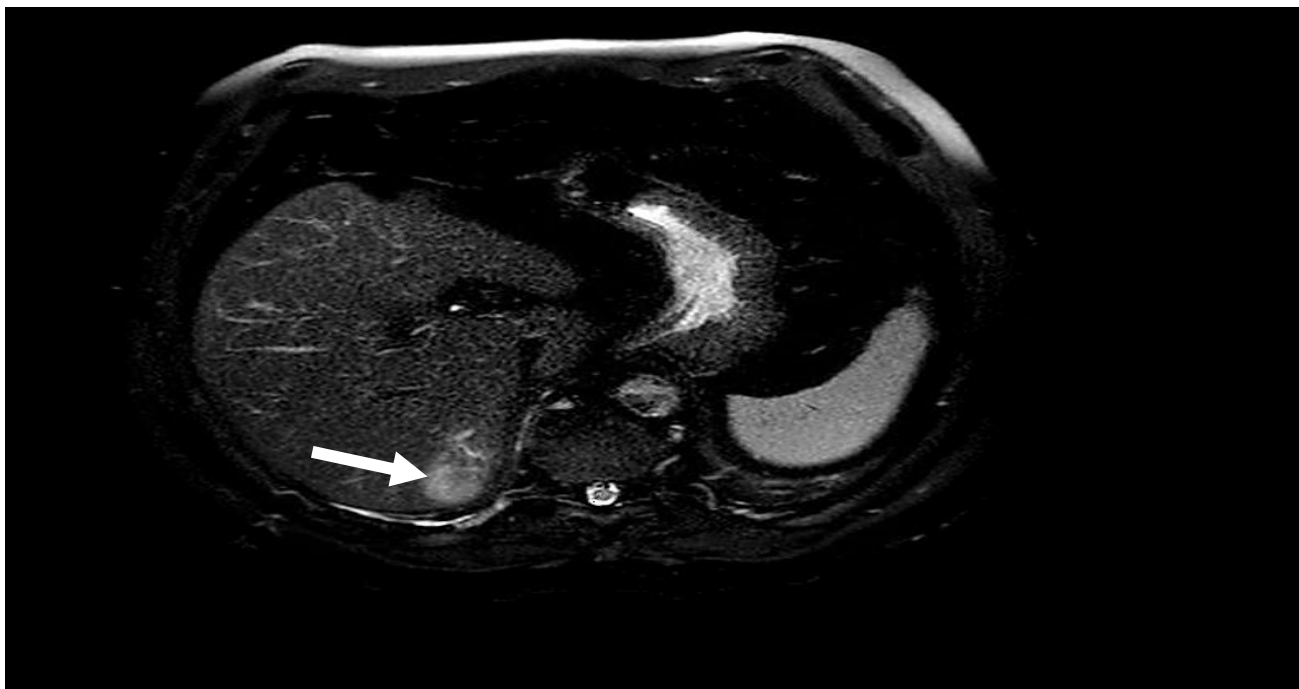


Рисунок 16.1 – Фотография МР-томограммы брюшной полости пациента Г. И/Б 3142\18 (стрелкой указан метастаз в 7 сегменте печени)

Уровень онкомаркеров РЭА и СА 19-9 находился в пределах референсных значений.

Случай обсужден на мультидисциплинарном консилиуме, в составе хирурга-колопроктолога, хирурга-гепатолога, лучевого терапевта и химиотерапевта. Учитывая данные обследований, больному решено выполнить оперативное вмешательство в объеме: реконструктивно-пластической операции по восстановлению непрерывности толстой кишки и лапароскопической атипичной резекции 7 сегмента печени. Больному предложено принять участие в клиническом исследовании, подписано добровольное информированное согласие.

В плановом порядке 4.05.18 больной оперирован. После выполнения реконструктивно-пластической операции внутрибрюшного закрытия трансверзостомы, произведена ротация пациента на операционном столе на левый бок, были установлены 2 троакара в брюшную полость (первый в рану, в правом подреберье, где ранее располагалась трансверзостома; второй над пупком) выполнено интраоперационное УЗИ печени: в 7 сегменте печени определялось пониженной эхогенности образование, овоидной формы, размерами 16x7 мм, при компрессии датчиком образованием сжимается, под УЗ-контролем произведена

пункция образования биопсийным пистолетом (Рисунок 16.2). Материал отправлен на срочное патоморфологическое исследование.

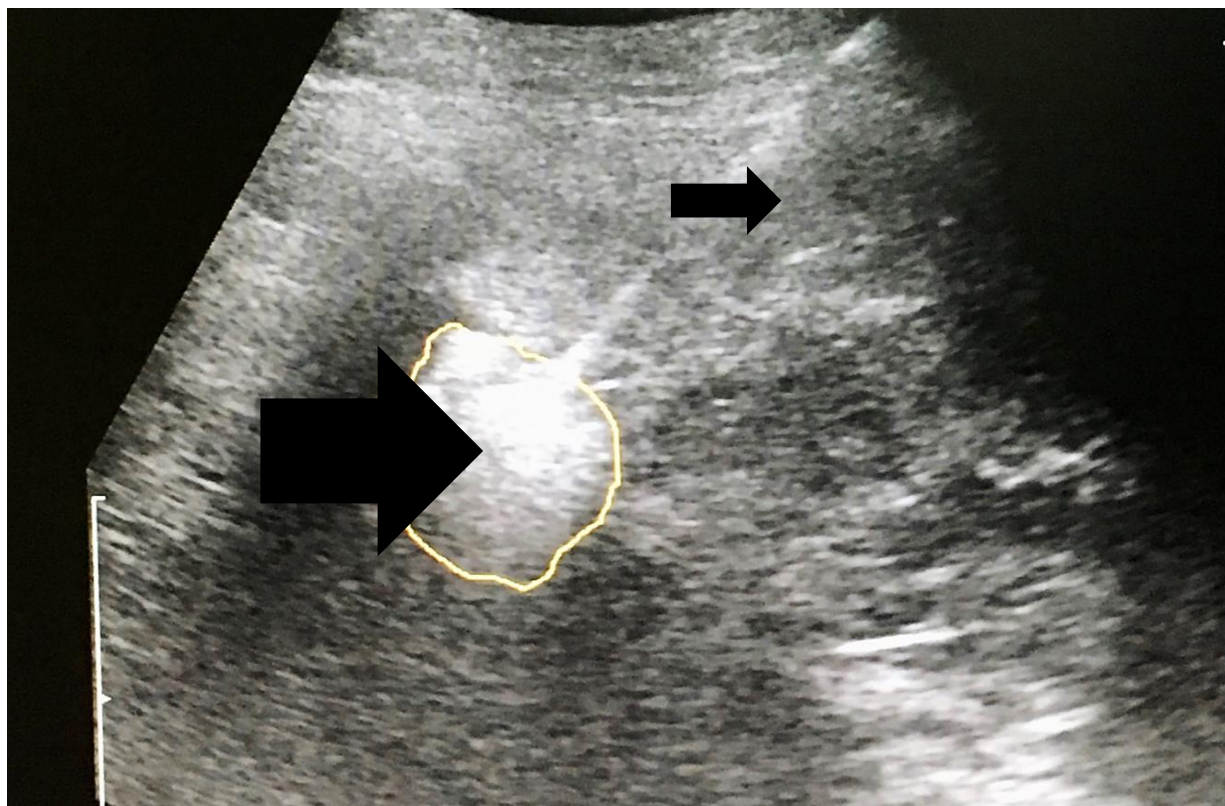


Рисунок 16.2 – Ультрасонограмма интраоперационной пункции образования в 7 сегменте печени (маленькая стрелка – биопсийная игла, большая стрелка – очаг в 7 сегменте печени). Пациент Г. И/Б 3142\18

Гистологическое исследование №А19525-27: фрагменты ткани печени с сохраненной балочной структурой, участками с расширением синусоид, единичными портальными трактами; умеренными дистрофическими изменениями гепатоцитов с признаками внутриклеточного холестаза, без признаков опухолевого роста.

Учитывая отсутствие метастатических очагов в печени, оперативное вмешательство было завершено ушиванием троакарных проколов и раны в месте ранее существовавшей трансверзостомы. Послеоперационный период протекал без осложнений. Больной был выписан на 5 сутки после операции. Из клинического исследования больной исключен.

Период наблюдения за пациентом составил 30 месяцев, по результатам обследований – данных за местный рецидив заболевания или отдаленное метастазирование нет.

Оценку тяжести послеоперационных осложнений, проводили в соответствии со шкалой Clavien-Dindo [17] (Таблица 6).

Всем больным, как в открытой, так и в лапароскопической группах, рекомендовалось проходить обследование первые два года после операции каждые 3 месяца, затем в течение трех лет каждые 6 месяцев. Если в это время не был зафиксирован рецидив заболевания, то последующее обследование рекомендовалось – 1 раз в год. Схема обследования включала: определение уровня онкомаркеров РЭА и СА 19-9, КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза, при диагностических затруднениях – обследование дополнялось МРТ брюшной полости. Колоноскопия выполнялась 1 раз в год в течение 5 лет.

Таблица 6 – Классификация степени послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo

Степень	Определение
I	Умеренные отклонения без необходимости повторных оперативных вмешательств. Возможно применение противорвотных препаратов, антипиретиков, анальгетиков, диуретиков, электролитных растворов и физиопроцедур.
II	Необходимость назначения лекарственных препаратов кроме перечисленных для I степени осложнений, в том числе антибактериальных. Включены также переливания компонентов крови и полное парентеральное питание.
III IIIa IIIb	Необходимость повторного оперативного вмешательства. Без общего наркоза Под общим наркозом.
IV IVa IVb	Угрожающие жизни пациента осложнения, требующие нахождения пациента в палате интенсивной терапии. Дисфункция одного органа Полиорганная недостаточность
V	Смерть больного

2.5. Техника хирургических вмешательств

Все больные в открытой группе были оперированы в положении на операционном столе «на спине», доступ осуществлялся через верхнесрединную лапаротомию, дополненную перпендикулярным разрезом из нижнего угла раны вправо (Рисунок 17).

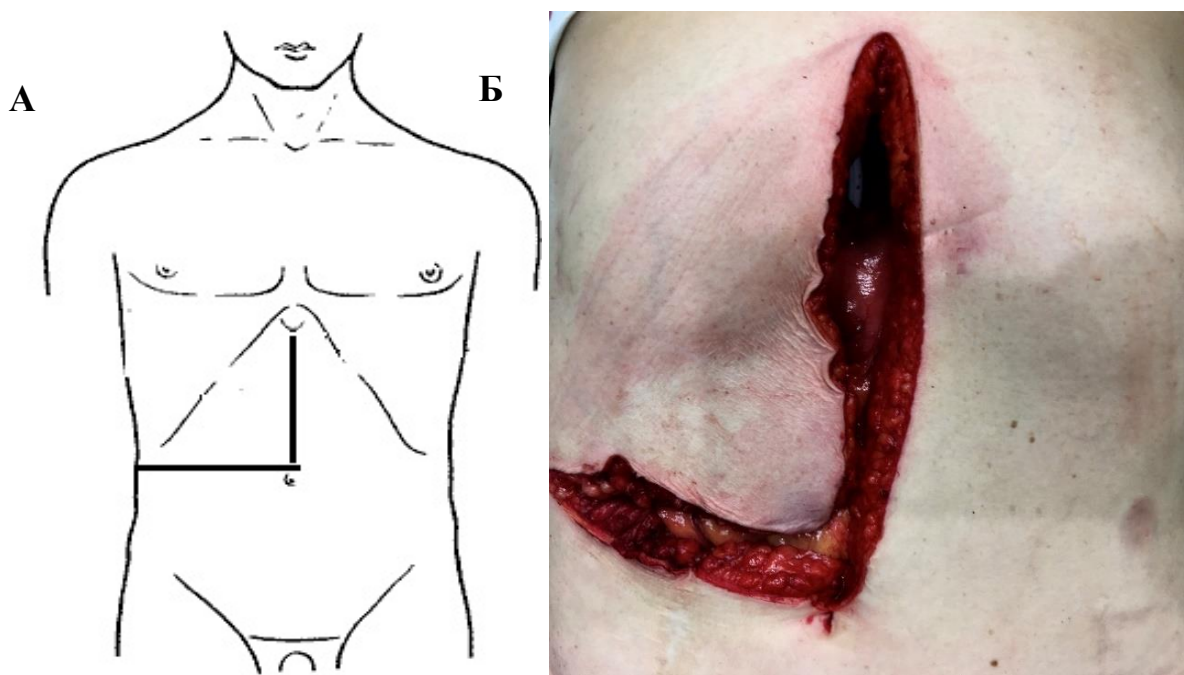


Рисунок 17 – Вид передней брюшной стенки: А. Схема хирургического доступа. Б. Фотография передней брюшной стенки с осуществленным хирургическим доступом. Пациентка С. И/Б 5803/17, диагноз: метастаз в 5 сегменте печени.

При лапароскопических вмешательствах при расположении метастазов в V, VI, VII, VIII сегментах, т.е. в правой доле, больной на операционном столе находился на левом боку (Рисунок 18). А при локализации метастазов в левой доле печени больного укладывали на спину.

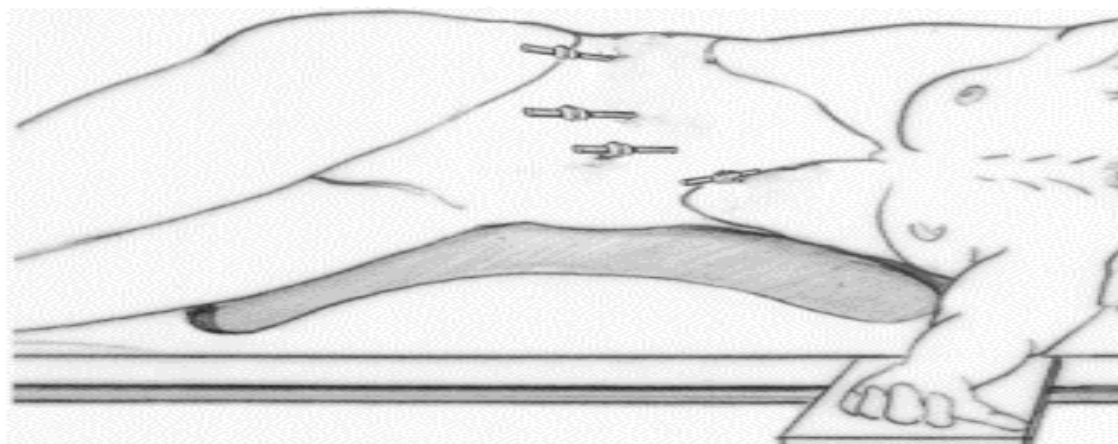


Рисунок 18 – Схема расположения пациента на операционном столе и троакаров при локализации метастазов в правой доле печени.

Пациентам устанавливалось 3-4 троакара 10-12 мм, первый для лапароскопа помещался над пупком, остальные параллельно реберной дуге, так чтобы не было «конфликта инструментов», резецированный участок удалялся из брюшной полости в контейнере через расширенный до 6 см троакарный разрез по средней линии или в правом мезогастррии.

Пяти пациентам, которым перед лапароскопической резекцией печени, выполнялась реконструктивно-пластическая операция по восстановлению непрерывности кишечника - внутрибрюшное закрытие стомы, в ушитое стомальное отверстие устанавливался один из троакаров (Рисунок 19), а затем через это же отверстие извлекался препарат (Рисунок 19.1).



Схема ориентации
пациента на операционном
столе

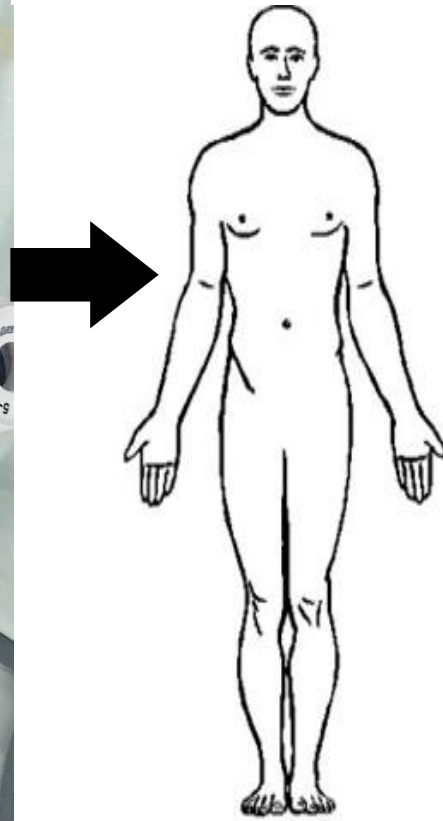


Рисунок 19 – Фотография передней брюшной стенки: расположение троакаров при лапароскопической резекции печени, после предварительного закрытия илеостомы (стрелкой указан троакар, расположенный на месте ранее существовавшей илеостомы). Пациент П. И\Б 8132/18.



Рисунок 19.1. Фотография передней брюшной стенки после выполнения лапароскопической резекции печени и закрытия илеостомы. Пациент П. И\Б 8132/18.

Транссекции печени, после предварительной разметки границ резекции монополярным коагулятором (Рисунок 20) под ультразвуковой навигацией как в открытой, так и в лапароскопической группах выполнялись водоструйным диссектором ERBEJET2®, ERBE (Рисунок 20.1) с обработкой трубчатых структур до 7 мм диаметром биполярными щипцами ViClamp®, ERBE и последующим пересечением ножницами (Рисунок 20.2). Крупные трубчатые структуры пересекались сшивающе-режущим аппаратом Echelon™, Ethicon (Рисунок 20.3). Окончательный гемостаз достигался использованием аргоноплазменной коагуляции и местным гемостатиком Surgiflow™, Ethicon.



Рисунок 20 – Интраоперационная фотография: разметка границ резекции при лапароскопической операции. Пациент П. И\Б 7707/17



Рисунок 20.1 – Интраоперационная фотография: рассечение паренхимы печени водоструйным диссектором при лапароскопической операции. Пациент П. И\Б 7707/17

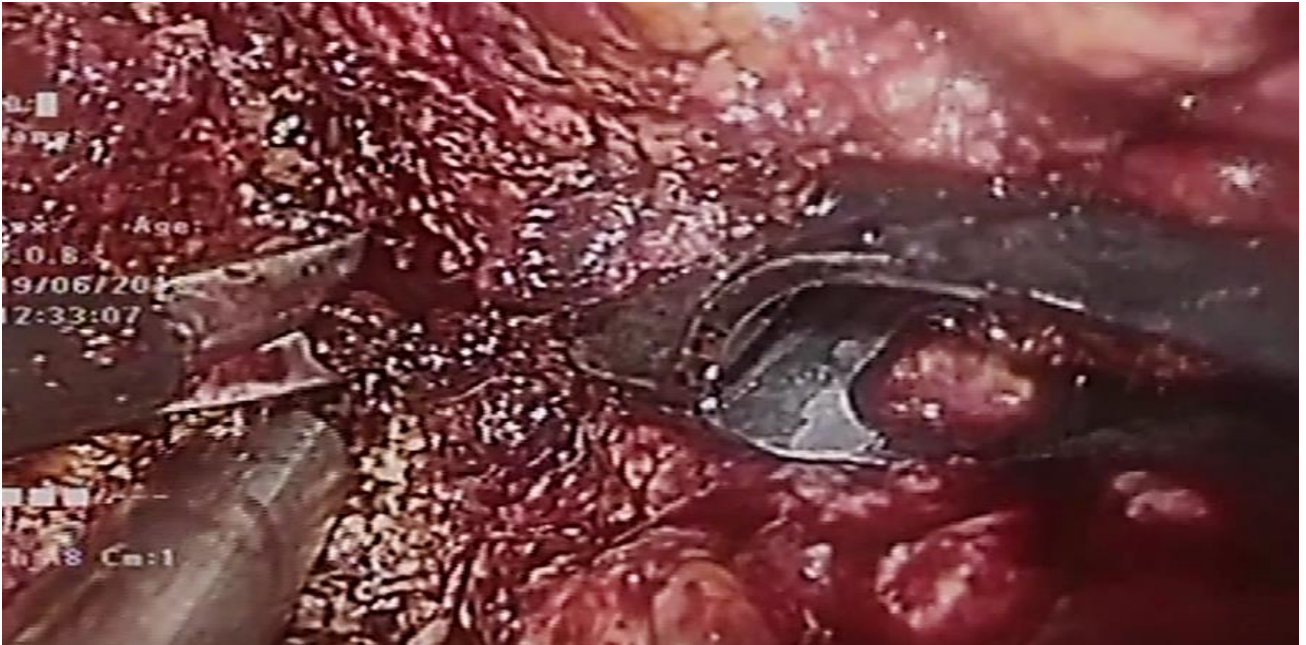


Рисунок 20.2 – Интраоперационная фотография: пересечение сосуда ножницами после предварительной обработки биполярными щипцами Visiamp при лапароскопической операции. Пациент П. ИБ 7707/17

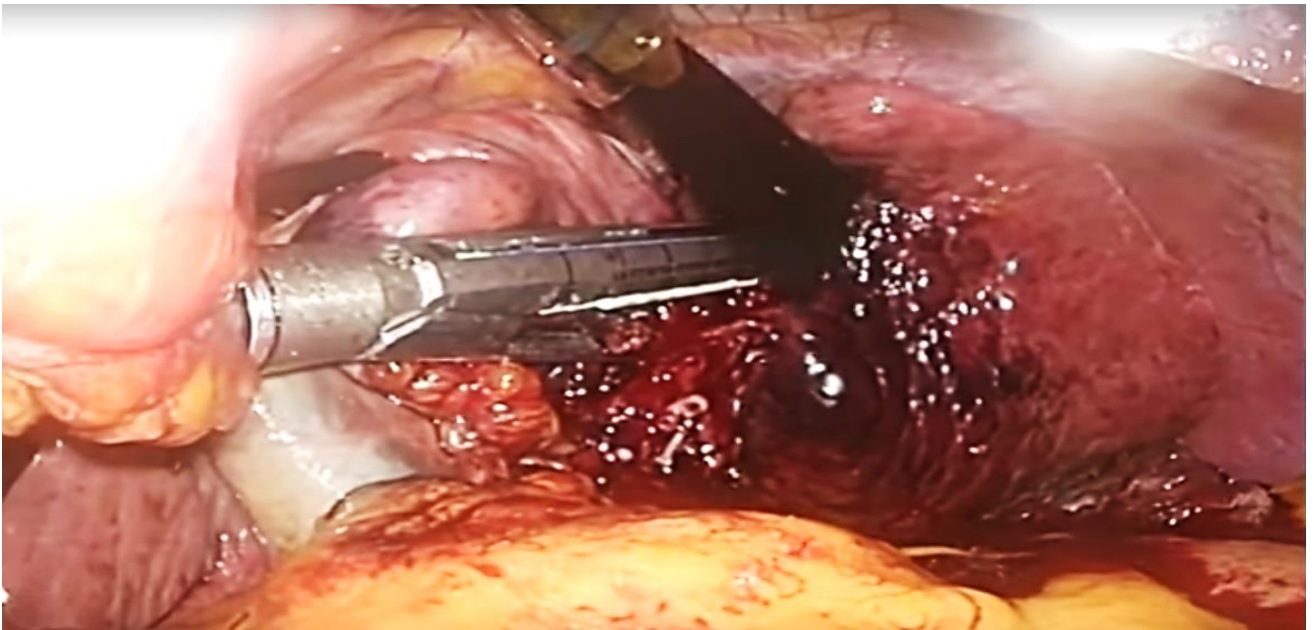


Рисунок 20.3 – Интраоперационная фотография: пересечение триады сегмента печени швающе-режущим аппаратом Echelon. Пациент П. ИБ 7707/17

Ни в открытой, ни в лапароскопической группах временное пережатие печечно-двенадцатиперстной связки (Pringl-маневр) не выполнялось.

2.6. Методика выполнения резекций печени

Атипичная резекция печени

Данные вмешательства выполняли при поверхностных или краевых метастазах печени. Границу резекции намечали под ультразвуковой навигацией на расстоянии 1 см от метастатического очага, транссекция осуществлялась с использованием водоструйного диссектора.

Сегментэктомия

Под ультразвуковой навигацией определяли сегментарную триаду, на ее основание выходили транспаренхиматозно, т.е. фиссуральным способом, рассекая паренхиму печени, после лигирования триады и появления демаркационной линии, производили транссекцию печени.

Бисегментэктомия

Бисегментэктомия II-III. Лигировали круглую связку печени, пересекали серповидную связку и левые треугольную и коронарную связки, граница резекции проходит вдоль серповидной связки со стороны 2-3 сегментов печени. Фиссуральным способом, выделяли и лигировали триады II и III сегментов печени. При выполнении вмешательства через лапаротомный доступ предварительно внепеченочно выделялась и бралась на провизорный турникет левая печеночная вена.

Бисегментэктомия VI-VII. Производили мобилизацию правой доли печени от связочного аппарата: лигировали круглую связку печени, пересекали серповидную и правые треугольную и коронарную связки. Граница проходила по правой портальной щели. На передней поверхности печени, граница резекции начиналась на середине расстояния между ложем желчного пузыря и правым углом печени, далее проходила параллельно правому краю печени и заканчивалась у места впадения правой печеночной вены в нижнюю полую вену. После предварительной холецистэктомии (технической), под ультразвуковой навигацией, фиссуральным

способом, выделяли триаду правого латерального сектора, перевязывали ее и по образовавшейся демаркационной линии производили транссекцию печени.

Гемигепатэктомия

Левосторонняя гемигепатэктомия. После мобилизации левой доли печени путем пересечения связочного аппарата, выделяли структуры гепатодуоденальной связки, выполняли холецистэктомию (техническую), лигировали и пересекали по отдельности элементы левой триады, внутripеченочно выполняли выделение, перевязку и пересечение левой печеночной вены, по демаркационной линии вдоль срединной портальной фиссуры производили рассечение паренхимы печени и пересечение сосудисто-секреторных структур с использованием энергетических инструментов.

Правосторонняя гемигепатэктомия. После мобилизации правой доли печени, выполнялась техническая холецистэктомия «от шейки», по линии, проходящей от дна желчного пузыря к надпеченочному отделу нижней полой вены, намечали границу резекции, соответствующую срединной портальной фиссуре, и выполняли транссекцию печени, с перевязкой сосудисто-секреторных структур печени, с последующим разделным лигированием и пересечением триады правой доли и правой печеночной вены.

2.7. Химиотерапия

2.7.1. Неoadьювантная химиотерапия

Всем пациентам, включенным в исследование, ранее было выполнено удаление первичной опухоли. В основной группе у 18(39%) пациентов и у 20(43%) в контрольной группе, метастатическое поражение печени носило синхронный характер и оперативное лечение было разбито на два этапа. Между этапным лечением проводилось 4 курса неoadьювантной химиотерапии с последующим обследованием и решением вопроса о втором этапе лечения (Таблица 7). Никому из представленных пациентов не была назначена 2 линия химиотерапии. У одного больного в основной группе, отмечено прогрессирование: увеличение размеров

метастатического очага в 6 сегменте печени (2,7 см против 2,1 см при первоначальном обследовании). В остальных случаях в обеих группах была достигнута стабилизация. Медиана времени между этапами хирургического лечения при синхронных метастазах составила в обеих группах 2,5 месяца (в лапароскопической 1,7;4,0 мес. против 1,9;3,9 мес. в открытой группе), различия статистически незначимы, $p=1,0$.

Таблица 7 – Схемы неоадьювантной химиотерапии при синхронных метастазах

Схема химиотерапии	Основная группа n=18	Контрольная группа n=20
XELOX	6	7
FOLFOX 6	8	10
FOLFIRI	4	3

У 28 (61%) пациентов в основной группе и у 26 (57%) пациентов в контрольной группе, метастазы в печени были диагностированы в сроки более 6 месяцев, после выявления первичной опухоли (8 - 20 месяцев). Данной группе пациентов назначались 4 курса неоадьювантной химиотерапии (Таблица 7). Значимых различий между схемами лечения не было, $p = 0,49$.

Таблица 7 – Схемы неоадьювантной химиотерапии при метасинхронных метастазах

Схема химиотерапии	Основная группа n=28	Контрольная группа n=26
Xelox	12	11
Folfox 6	13	12
Folfiri	2	2
FOLFOXIRI	1	1

После окончания 4 курсов химиотерапии, больные были обследованы, увеличение метастатических очагов, в соответствии с критериями оценки ответа солидных опухолей на проводимую терапию (RECIST[58]), было выявлено: у 7(25%) пациентов в основной группе и у 8(31%) в контрольной группе, $p = 0,8$. Во всех случаях, было принято решение о выполнении оперативного лечения, с последующим проведением химиотерапии в адъювантном режиме.

2.7.2. Адъювантная химиотерапия

Все пациенты в обеих группах были консультированы химиотерапевтом, в сроки 4-6 недель после операции было рекомендовано прохождение профилактической химиотерапии на основе оксалиплатина и фторпиримидинов на протяжении 6 месяцев. В основной группе 34/46 (74%) пациента получали химиотерапию по схеме FOLFOX 4; 5/46 (11%), по схеме FOLFOX 6; 5/46 (11%) по схеме XELOX; двое больных от проведения адъювантного химиотерапевтического лечения отказались. В контрольной группе 30/46 (65%) пациентов в послеоперационном периоде проводилась химиотерапия по схеме FOLFOX 4; один пациент от проведения химиотерапии отказался; 9/46 (20%) получали адъювантное лечение по схеме FOLFOX 6; 6/46 (13%) – по схеме XELOX (Таблица 8). Токсических реакций 3-4 степени на фоне лечения не было отмечено в обеих группах. Ни в одном случае начало химиотерапевтического лечения не было отложено.

Таблица 8 – Послеоперационная химиотерапия

Схема химиотерапии	Основная группа n=46	Контрольная группа n=46
FOLFOX 4	34 (74%)	30 (65%)
FOLFOX 6	5 (11%)	9 (20%)
XELOX	5 (11%)	6 (13%)
Пациенты, отказавшиеся от адъювантного лечения	2(4%)	1 (2%)

Режимы химиотерапии и схемы их дозирования приведены в Таблице 9.

Таблица 9 – Режимы химиотерапевтического лечения

Режим химиотерапии	Схема дозирования
FOLFOX 6	Оксалиплатин 85 мг/м ² 2-часовая инфузия в 1-й день, ЛВ 400 мг/м ² в/в в течение 2 часов с последующим болюсом 5-ФУ 400 мг/м ² в/в струйно и 46-часовой инфузией 5-ФУ 2400 мг/м ² (по 1200 мг/м ² в сутки). Начало очередного курса на 15-й день
FOLFOX 4	Оксалиплатин 85 мг/м ² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день, ЛВ 200 мг/м ² в/в 2-часовая инфузия в 1-й и 2-й дни с последующим болюсом 5-ФУ — 400 мг/м ² в/в струйно в 1-й и 2-й дни и 22-часовая инфузия 5-ФУ — 600 мг/м ² в/в в 1-й и 2-й дни. Начало очередного курса на 15-й день
XELOX	Оксалиплатин 130 мг/м ² в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м ² /сутки 1-14 дни. Начало очередного курса на 22-й день
FOLFIRI	Иринотекан 180 мг/м ² 90-минутная инфузия в 1-й день, ЛВ 400 мг/м ² в/в в течение 2 часов с последующим болюсом 5-ФУ 400 мг/м ² в/в струйно и 46-часовой инфузией 5-ФУ 2400 мг/м ² . Начало очередного курса на 15-й день.
FOLFOXIRI	Иринотекан 165 мг/м ² 90-минутная инфузия в 1-й день, оксалиплатин 85 мг/м ² 2-часовая инфузия в 1-й день, ЛВ 200 мг/м ² в/в в течение 2 часов с последующей 46-часовой инфузией 5-ФУ 3200 мг/м ² . Начало очередного курса на 15-й день.

ГЛАВА 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ

Нами был проведен анализ результатов хирургического лечения 92 больного с метастазами колоректального рака в печени. Половине пациентов резекция печени выполнена через лапароскопический доступ, они вошли в основную (проспективную) группу, второй половине пациентов вмешательство выполнено через открытый доступ – контрольная(ретроспективная)группа.

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 12(26%) больных в основной и у 24(52%) в контрольной группе, $p = 0,02$ (Таблица 10).

Осложнения учитывались в зависимости от методов, которые в последующем были применены для их лечения. Так группа «геморрагических осложнений» была разделена на «гематомы» и «кровотечение из зоны резекции печени». В случае гематом, выявленных по данным УЗИ, проводилось динамическое наблюдение и при увеличении их размеров – пункция и дренирование под УЗ-навигацией под местной анестезией. Двум же пациентам основной группы, у которых в первые сутки после операции развилось кровотечение из зоны резекции печени потребовалось повторное оперативное вмешательство с целью гемостаза. Группа «желчеистечения» разделена на «биломы» и «желчные свищи». Это проведено в связи с тем, что биломы, представляют собой ограниченное скопление желчи, за которыми проводилось динамическое УЗ-наблюдение, при увеличении размеров – выполнялась пункция и

дренирование. При появлении желчи в отделяемом по дренажам, установленным интраоперационно, осложнение обозначалось как «желчный свищ», у данной группы больных пролонгировалось дренирование и других специальных вмешательств не проводилось. В дальнейшем после прекращения выделения желчи проводилось контрольное УЗИ и дренаж извлекался. При нагноении гематомы или биломы осложнение обозначалось как «абсцесс в зоне резекции печени» и выполнялась пункция и дренирование под УЗ-наведением.

Таблица 10 – 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
Антибиотикоассоциирован ный 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)

Была выполнена оценка тяжести послеоперационных осложнений в соответствии со шкалой Clavien-Dindo [17] (Таблица 11).

Таблица 11 – 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

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 12 и Таблице 13.

Таблица 12 – Методы лечения послеоперационных осложнений в основной 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

Продолжение таблицы 12 – Методы лечения послеоперационных осложнений в основной группе

Характер осложнений	Число осложнений n(%)*	Метод лечения, n	
		Абсцесс в зоне резекции	1(2%)
Желчный свищ	2(4%)	Консервативная терапия	2
Кровотечение из зоны резекции	2(4%)	Оперативное лечение	2

*указана доля осложнения по отношению к количеству больных в группе

Таблица 13 – Методы лечения послеоперационных осложнений в открытой группе

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

Продолжение таблицы 13 – Методы лечения послеоперационных осложнений в открытой группе

Характер осложнений	Число осложнений n(%)*	Метод лечения, n	
Билома	1(2%)	Пункция под ультразвуковой навигацией	1
Абсцесс в зоне резекции	6(13%)	Пункция под ультразвуковой навигацией	6
Нагноение послеоперационной раны	3(6,5%)	Местное лечение	3
Желчный свищ	13(28%)	Консервативная терапия	13
Антибиотикоассоциированный колит	8(17%)	Консервативная терапия	8
Спаечная 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 14).

Таблица 14 – Результаты патоморфологического исследования

Признак	Основная группа n = 46	Контрольная группа n = 46	p
Радикальность операции, n(%)			
R0	42(91%)	40(87%)	0,7
R1	4(9%)	6(13%)	
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	-	-	0,8
II	-	-	
III	27(59%)	29(63%)	
IV	19(41%)	17(37%)	
V	-	-	

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 15). 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 15 – Продолжительность госпитализации в зависимости от наличия осложнений

Доступ	Продолжительность госпитализации, дни		р
	среднее(σ)		
	Наличие осложнений		
	да	нет	
Лапароскопический	12 \pm 3	9 \pm 3	0,01
Открытый	18 \pm 8	13 \pm 4	0,01
р	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 \pm 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 \pm 2 день.

3.1. Результаты лечения больных после обширных и экономных резекций печени

Отдельно 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 16).

Таблица 16 – 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 ± 38	163 ± 25	0,002	219 ± 97	186 ± 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 (Таблица 17).

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, $p = 0,01$).

Таблица 17 – Осложнения в зависимости от объема операции

Признак	Обширные резекции		p	Экономные резекции		p
	Основная группа n = 7	Контрольная группа n = 7		Основная группа n = 39	Контрольная группа n = 39	
Частота осложнений	1(14,3%)	6(86%)	0,03	11(28%)	18(46%)	0,2
Осложнения	n = 1	n = 6		n = 14*	n = 31*	
Гидроторакс	-	-		1(2,6%)	1(2,6%)	0,5
Гематома	1(14,3%)	-	1	5(13%)	3(8%)	0,7
Билома	-	-		3(8%)	1(2,6%)	0,6
Абсцесс в зоне резекции	-	-		1(2,6%)	6(16%)	0,1
Нагноение послеоперационной раны	-	1(14,3%)	1	-	3(8%)	0,2
Желчный свищ	-	3(43%)	0,2	2(5%)	10(26%)	0,02
Кровотечение из зоны резекции	-	-		2(5%)	-	0,5
Антибиотикоассоциированный колит	-	1(14,3%)	1	-	7(18%)	0,01
Спаечная кишечная непроходимость		1(14,3%)	1	-	1(2,6%)	1

* 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)

При обширных резекциях в основной группе срок госпитализации был в среднем в 2 раза меньше (11 ± 2 против 23 ± 11 дней, $p = 0,03$), при экономных резекциях, выполненных через лапароскопический доступ, послеоперационный койко-день также был статистически значимо меньше (10 ± 3 против 14 ± 5 дней, $p = 0,00003$) (Таблица 18).

Таблица 18 – 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 ± 2	23 ± 11	0,03	10 ± 3	14 ± 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.

ГЛАВА 4. 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 19). 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 19 – 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.

С целью иллюстрации необходимости тщательного послеоперационного наблюдения приводим следующий клинический пример.

Пациент Л. 78 лет, и/б 4704/17, по поводу рака прямой кишки на 15 см в июне 2017 года был оперирован в объеме лапароскопической передней резекции прямой кишки, илеостомии по Торнболлу.

Результаты патоморфологического исследования удаленного препарата №16446-79: опухоль представлена слизистой аденокарциномой с изъязвлением, прорастающей стенку кишки, врастающей в мезоректальную клетчатку и клетчатку брыжейки с периневральной инвазией, а также инвазией мелких и крупных вен; в 2 из 10 лимфатических узлов мезоректальной клетчатки метастазы аденокарциномы; в 7 лимфатических узлах клетчатки брыжейки без метастазов опухоли, циркулярный край резекции > 2 мм, в дистальном крае кишки, а также в обоих отдельно доставленных кольцевидных срезах кишки без элементов опухоли.

Заключение: слизистая аденокарцинома прямой кишки, pT4a N1b (2/17); Pn1, L1, V1, R0.

В последующем пациенту проведено 8 курсов химиотерапии по схеме CAPOX. При плановом обследовании (КТ грудной клетки, брюшной полости, малого таза) признаков возврата заболевания у пациента не выявлено, анастомоз был состоятелен, в связи с чем выполнена операция внутрибрюшное закрытие илеостомы (15.11.17).

В апреле 2018 года больной был в плановом порядке обследован (КТ грудной клетки, брюшной полости, малого таза, колоноскопия), при КТ органов брюшной полости был выявлен метастатический очаг в S7 печени (Рисунок 21), других отдаленных метастазов и данных за местный рецидив заболевания не было получено, онкомаркеры находились в пределах референсных значений.

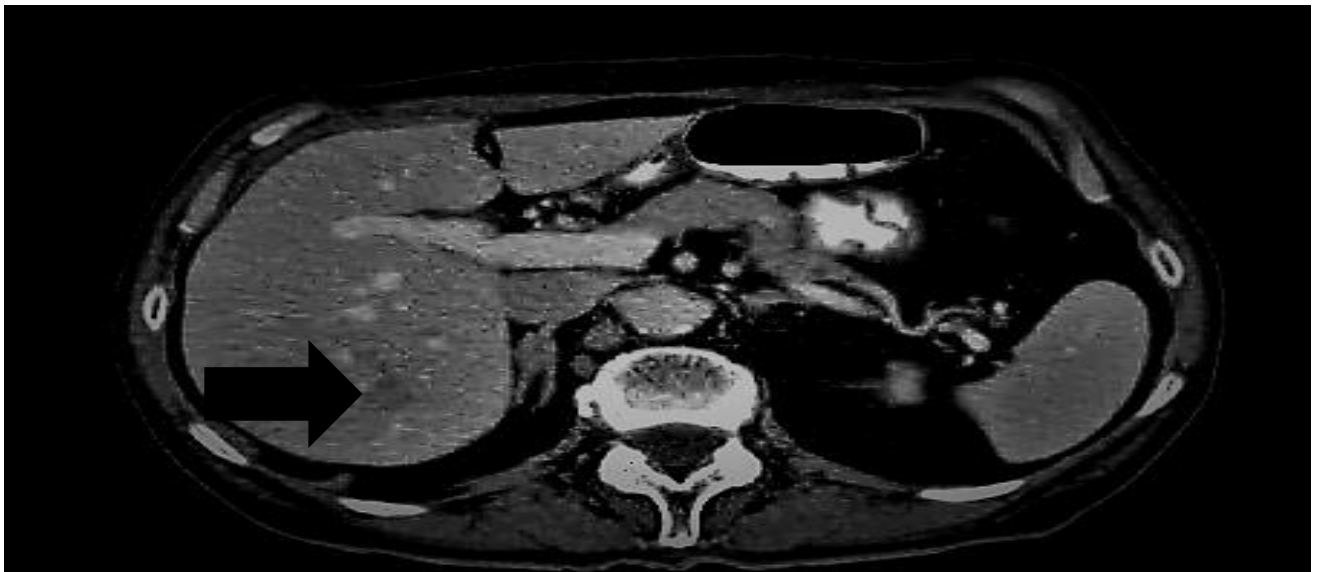


Рисунок 21 – Фотография компьютерной томограммы: метастаз в 7 сегмент печени (стрелкой указан метастатический очаг). Пациент Л., А/К 5804-17

Для уточнения расположения метастатического очага и его взаимоотношения с сосудисто-секреторными структурами печени, больному было выполнено МРТ печени с внутривенным контрастированием: печень в размерах не увеличена, контуры ее ровные и четкие. В S7 определялся практически

подкапсульно расположенный метастаз размерами до 3,3 см в диаметре, правая печеночная вена была представлена 2 ветвями, метастатический узел вовлекал латеральную и интимно прилежал к медиальной. Внутри- и внепеченочные желчные протоки не были расширены (Рисунок 21.1, Рисунок 21.2).



Рисунок 21.1 – Фотография МР-томограммы брюшной полости, стрелкой указан метастатический очаг в 7 сегменте печени. Пациент Л. А/К 5804-17

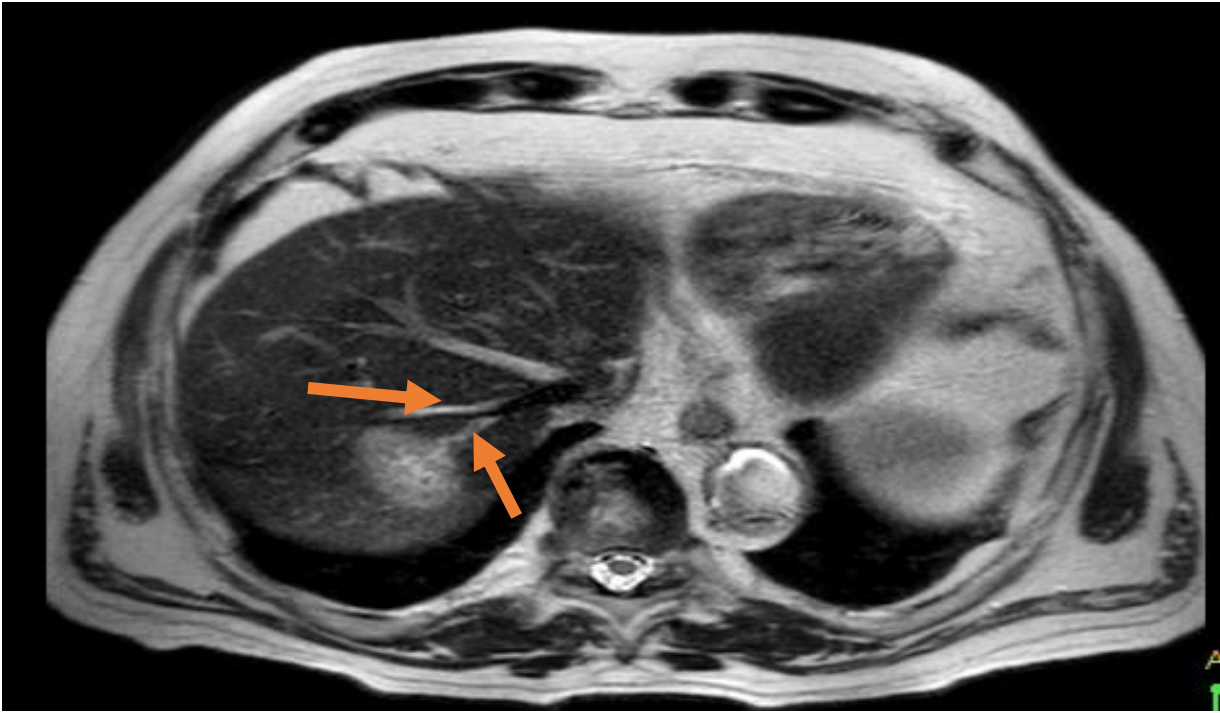


Рисунок 21.2 – Фотография МР-томограммы брюшной полости, стрелками указаны медиальный и латеральный притоки правой печеночной вены). Пациент Л. А/К 5804-17

Пациенту было проведено 4 курса неoadъювантной химиотерапии по схеме FOLFOX, при контрольном МРТ печени отмечена стабилизация процесса.

Больной был обсужден на онкологическом консилиуме, учитывая вовлечение ветвей правой печеночной вены, больному было решено выполнить резекцию VII сегмента печени с резекцией правой печеночной вены.

В плановом порядке, в мае 2018 года, под комбинированным наркозом, в положении больного на левом боку было установлено четыре 12 мм троакара, выполнена ревизия, и УЗИ печени, под УЗ-контролем монополярным коагулятором были намечены границы резекции. Затем по намеченной границе выполнено рассечение ткани печени водоструйным диссектором, трубчатые структуры обработаны биполярными щипцами Viclamp, с последующим пересечением лапароскопическими ножницами, выделена и пересечена триада VII сегмента, затем выполнена транссекция печени вдоль правой печеночной вены до места ее впадения в нижнюю полую вену, учитывая диаметр правой печеночной вены и ее притоков, после их выделения, пересечение выполнено сшивающе-режущим аппаратом. Окончательный гемостаз резекционной поверхности был

осуществлен аргоноплазменным коагулятором. К зоне резекции подведен 1 дренаж. Препарат извлечен в контейнере через расширенный до 6 см троакарный прокол в правом мезогастррии. Троакарные проколы и лапаротомная рана ушиты послойно. Время оперативного вмешательства составило 180 минут.

Течение послеоперационного периода без осложнений. Дренаж был удален на 5 сутки. Больной выписан на 6 сутки после операции.

При патоморфологическом исследовании удаленного препарата № А27737 - 44 (Рисунок 22): фрагмент печени размерами 10×9×5,5 см, с субкапсулярным узлом диаметром 4,5 см, с четкими границами, фестончатыми контурами, желтовато-серого цвета, плотной консистенции. Микроскопическое описание: опухолевый узел в ткани печени представлен аденокарциномой кишечного типа с очагами слизееобразования, с участками некроза. Опухоль подрастает к крупной вене, к собственной капсуле печени. Минимальное расстояние от опухоли до края резекции ткани печени 2 мм.

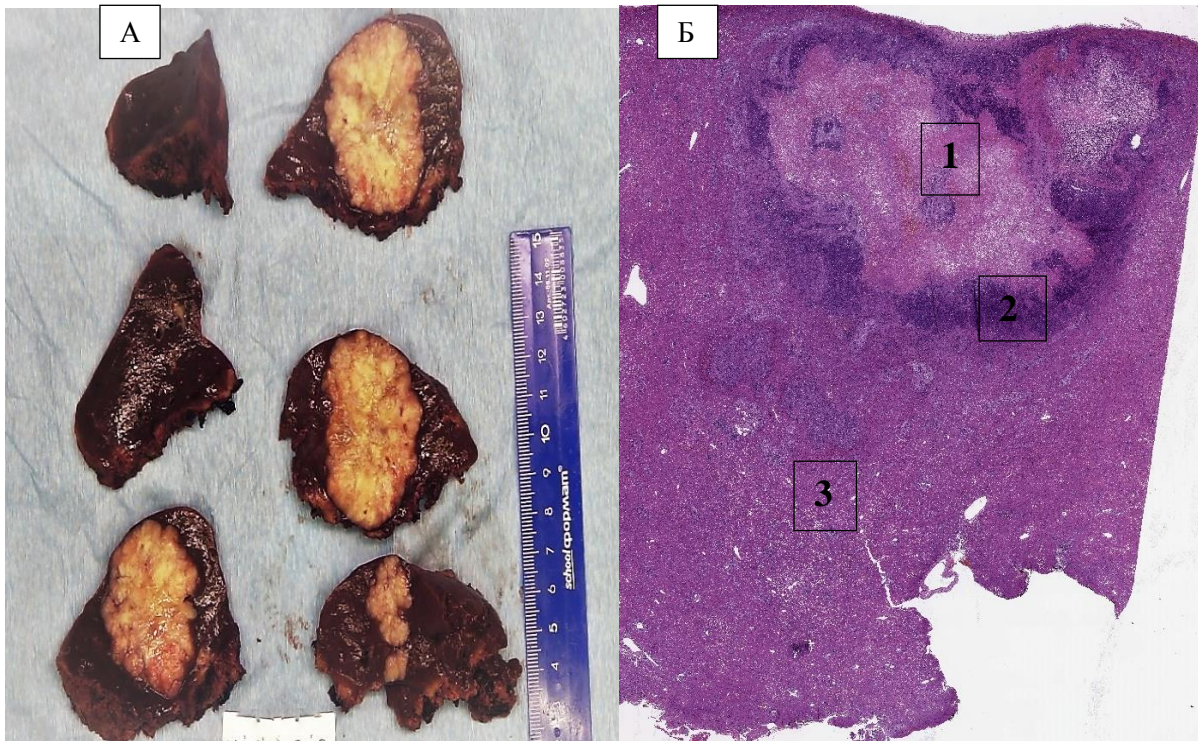


Рисунок 22 – Фотографии: А. Макропрепарат удаленного метастаза 7 сегмента печени. Б. Микропрепарат удаленного метастаза 7 сегмента печени (окраска гематоксилин и эозин, увеличение х 40); 1 - метастаз, 2 - капсула метастаза, 3 - паренхима печени. Пациент Л. и/б 5230 - 18

В послеоперационном периоде больному было проведено 6 курсов адъювантной химиотерапии по схеме FOLFOX, после окончания курса химиотерапии в октябре 2018 года, комплексно обследован – признаков возврата заболевания не было.

Следующее обследование больной прошел только через 6 месяцев, в апреле 2019 года. При этом, по данным МРТ брюшной полости были выявлены два метастаза: в VI сегменте подкапсульный очаг размерами до 2 см; на границе IV-VIII сегментов печени метастатический очаг размерами 5,0 × 3,3 см, вовлекающий среднюю печеночную вену и структуры ворот печени (левую глиссонову триаду).

Других отдаленных метастатических очагов выявлено не было.

Случай был обсужден на онкологическом консилиуме, учитывая то, что метастаз на границе IV-VIII сегментов вовлекает сосудистые структуры печени – левую глиссонову триаду и среднюю печеночную вену, а также невозможность перевязки этих структур, т.к. у пациента отсутствует правая печеночная вена (резекция VII сегмента печени от 05.2018) принято решение о невозможности проведения оперативного вмешательства и проведении химиотерапии в паллиативном режиме по схеме FOLFIRI + бевацизумаб.

А следующим примером, хотим описать опыт лечения пациентки при строгого соблюдения сроков наблюдения.

У пациентки М. А\К 1559-15 в марте 2015 года был выявлен рак прямой кишки на 8 см сТ3NхM0. В ходе первого этапа комплексного лечения в апреле 2015 года в ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», больной проведена ХЛТ СОД 32,4 Гр. Следующим этапом лечения 18.06.2015 в плановом порядке в ГНЦК выполнено оперативное вмешательство в объёме лапароскопической брюшно-анальной резекции прямой кишки, илеостомии по Торнболлу.

Патоморфологическое исследование №23115-40: аденокарцинома прямой кишки железисто-криброзного строения с изъязвлением, крупными участками фиброза в дне язвы с наличием небольших очагов опухоли и разрозненных опухолевых комплексов с неравномерно выраженными дистрофическими изменениями клеток опухоли, которые определяются в толще стенки кишки

(преимущественно) и в виде множественных опухолевых депозитов (периваскулярных и периневральных), в клетчатке мезоректума - умеренно выраженный лечебный патоморфоз, TGR3 по Mandard. В 20 из 25 исследованных лимфоузлов мезоректума - метастазы опухоли. Отдельные метастатические узлы и опухолевые депозиты расположены на расстоянии 1 мм и менее от циркулярного края резекции. Дистальный край резекции интактен. В 6-ти лимфоузлах участка брыжейки и 3-х апикальных - без метастазов.

Послеоперационный период протекал на фоне гематомы между низведенной кишкой и влагалищем, разрешившейся вскрытием её во влагалище. Проводилась антибиотикотерапия, ежедневные промывания растворами антисептиков.

В дальнейшем в адьювантном режиме проведено 8 курсов химиотерапии по схеме XELOX. После планового обследования, не выявившего патологических изменений, в марте 2016 года пациентке выполнено реконструктивно-восстановительное оперативное вмешательство в объеме внутрибрюшного закрытия илеостомы. Послеоперационный период протекал без особенностей.

В последующем пациентка регулярно проходила комплексные обследования. При очередном контрольном обследовании в октябре 2017 года по данным МРТ органов брюшной полости был выявлен солитарный метастаз рака прямой кишки в 5 сегменте печени до 1,6 см в Д, других метастатических очагов выявлено не было.

После обсуждения на онкологическом консилиуме, было принято решение выполнить оперативное вмешательство в объеме лапароскопической атипичной резекции 5 сегмента печени. Больная подписала добровольное информированное согласие на участие в клиническом исследовании. В ноябре 2017 года больная прооперирована: при лапароскопическом иУЗИ выявлен метастаз в 5 сегменте печени до 1,7 см в Д, в остальных сегментах печени метастатических образований не было выявлено. Намечены границы резекции и выполнена атипичная резекция 5 сегмента печени. Время оперативного вмешательства составило 95 минут. Послеоперационный период протекал без осложнений, больная была выписана на 8 день после операции.

Патоморфологическое исследование №22092-96: фрагмент печёночной ткани с наличием метастаза аденокарциномы, участки некроза занимают около 50%, TRG3 по A. Mandard. Край резекции менее 1 мм, R1.

Через 4 недели после операции была начата адъювантная химиотерапия по схеме FOLFOX 4, переносимость была удовлетворительной.

Через 3 месяца больная была комплексно обследована (КТ грудной клетки, малого таза, МРТ брюшной полости) – признаков возврата заболевания не было.

После окончания 8 курсов химиотерапии, в мае 2018 года при плановом обследовании, при КТ брюшной полости в 8 сегменте печени подкапсульно выявлен метастаз до 0,8 см в Д.

Больная была обсуждена на онкологическом консилиуме, решено выполнить оперативное вмешательство в объеме лапароскопической атипичной резекции 8 сегмента печени.

В июне 2018 года больная оперирована: установлены троакары в надпупочной, правой подреберной областях, через которые введены оптика и рабочие инструменты. При ревизии: умеренно выраженный спаечный процесс. Произведен частичный адгезиолизис, освобождена от спаек правая доля печени. В области 8 сегмента печени подкапсульно определялось образование размерами до 8мм. При иУЗИ подтверждено наличие вышеописанной патологии: подкапсульно в 8 сегменте печени - метастаз размером 7×6мм, плохо дифференцируемый от окружающей паренхимы, в других сегментах печени метастатических образований не определялось. Под иУЗ-наведением, отступя от края метастатического образования 1 см, намечена линия резекции, по которой произведена диссекция печени, дополнительный гемостаз был достигнут аргоноплазменной коагуляцией.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Больная выписана на 6 день после операции.

Патоморфологическое исследование № 35368-73: в фрагменте ткани печени метастаз аденокарциномы размерами 0,8×0,5 см, с выраженным патоморфозом TRG2 по A.Mandard, R0.

В дальнейшем больной проведено 12 курсов полихимиотерапии. Больная продолжила проходить комплексные обследования, в соответствии с рекомендациями. При последнем обследовании, в феврале 2020 года, данных за возврат заболевания не было.

Таким образом, при своевременной диагностике рецидива заболевания, возможно выполнить радикальные повторные вмешательства, в том числе с использованием лапароскопических технологий.

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 23).

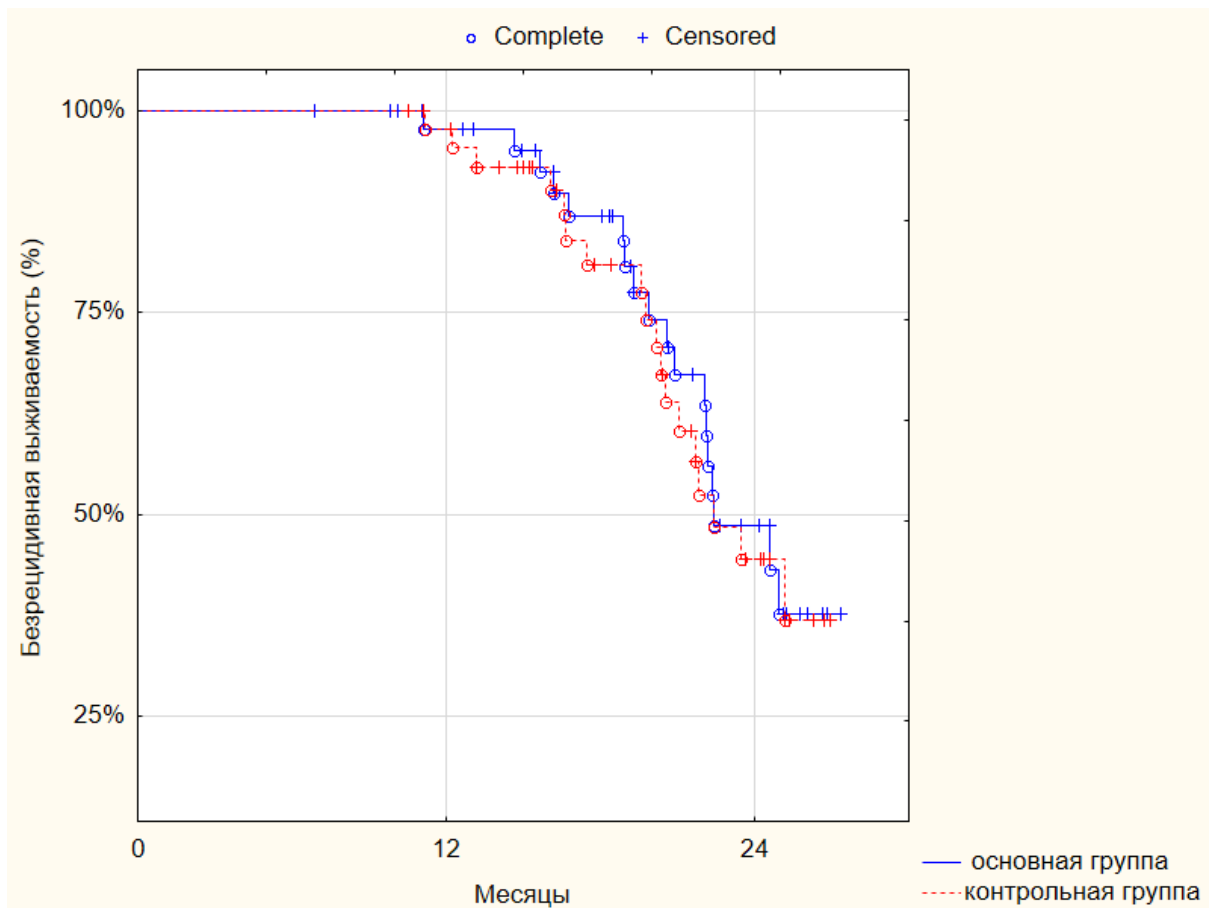


Рисунок 23– Безрецидивная выживаемость

В обеих группах, за время наблюдения скончалось трое пациентов по причине прогрессирования заболевания. Все случаи были зафиксированы в первый год после операции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая небольшое количество сравнительных исследований, посвященных резекциям печени, выполненным из лапароскопического доступа при метастазах колоректального рака, и большой риск смещения опубликованных результатов, нами было проведено настоящее исследование, целью которого было улучшение показателей лечения больных с метастазами колоректального рака в печени.

Перед проведением клинического исследования нами был выполнен метаанализ имеющихся исследований, сравнивающих резекции печени, проведенные из открытого и лапароскопического доступов при метастазах КРР.

Данный метаанализ продемонстрировал лучшие непосредственные результаты при выполнении лапароскопических резекций печени, а именно 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; ДИ 0,96 – 2,15; $p = 0,08$ и ОШ = 1,29; 95% ДИ 0,99 – 1,68; $p = 0,06$).

В исследовании, проведенном в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, были проанализированы результаты хирургического лечения 92 больных с метастазами колоректального рака в печени. В период с ноября 2017 года по май 2019 года 46 пациентам были выполнены резекции печени через лапароскопический доступ (основная, проспективная группа), ретроспективно была подобрана сопоставимая группа по метастатическому поражению ретроспективная(контрольная) из 46 пациентов, прооперированных через открытый доступ) в период с 2015 года по 2017 год.

Все пациенты с метастазами колоректального рака, включенные в анализ, были комплексно обследованы, им проводились лабораторные, эндоскопические,

ультразвуковые и рентгенологические методы исследования, в том числе компьютерная и магнитно-резонансная томография.

В исследование были включены пациенты с резектабельными метастазами колоректального рака в печени, которым было выполнено удаление первичной опухоли ранее.

Средний возраст в основной группе составил 62 ± 10 лет против 58 ± 12 лет в контрольной группе, различия статистически незначимы, $p = 0,1$. По гендерному соотношению, группы были сопоставимы, $p = 0,8$. По ИМТ различий также не было: 26 ± 3 при лапароскопическом доступе против 25 ± 3 при открытом, $p = 0,4$.

И в группе лапароскопических, и в группе открытых резекций печени первичная опухоль чаще локализовалась в прямой кишке 29/46 (63%) и 25/46 (54%), $p = 0,2$.

В обеих группах поражение печени чаще носило метакронный характер: 28(61%) в основной и 26(57%) в контрольной группах, $p = 0,8$.

Медиана числа метастазов в группе лапароскопического доступа составила 2(1,0;3,0), а в группе открытого доступа - 2,0 (1,0;4,0), $p = 0,1$. По размеру наибольшего метастатического очага различий не было. Отдельно были проанализированы данные показатели при обширных и экономных резекциях для каждой из групп и статистически значимых различий не получено. Между группами статистически значимые различия по характеру оперативного вмешательства по поводу первичных опухолей прямой и ободочной кишки отсутствуют, $p=0,2$.

Группы являлись однородными по показателю РЭА, медиана уровня РЭА - 3,8 нг/мл в основной группе, против 3,2 нг/мл в контрольной, $p = 0,9$.

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 выполнено 5 анатомических сегментэктомий против 3 в группе лапароскопического доступа. Это было выполнено с целью соблюдения

адекватных границ резекции, в связи с расположением 3 метастазов в одном сегменте – в одном случае произведена сегментэктомия II, а в другом – сегментэктомия VI. Обширные резекции печени в каждой группе выполнены 7 пациентам: 3 – левосторонние гемигепатэктомии и 4 – правосторонние гемигепатэктомии.

Длительность оперативного вмешательства, в среднем, составила 228 ± 94 минут в основной группе и 186 ± 65 минут в открытой 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. Ни в одном случае не потребовалось переливания компонентов крови. Летальных исходов не было ни в одной из групп.

В лапароскопической группе было два случая конверсии в открытую операцию, результаты лечения этих больных исключены из анализа, частота конверсии составила 4%.

В послеоперационном периоде осложнения развились у 12(26%) больных в основной и у 24(52%) в контрольной группе, $p = 0,02$.

Осложнения учитывались в зависимости от методов, которые в последующем были применены для их лечения. Так группа «геморрагических осложнений» была разделена на «гематомы» и «кровотечение из зоны резекции печени». В случае гематом, выявленных по данным УЗИ, проводилось динамическое наблюдение и при увеличении их размеров – пункция и дренирование под УЗ-навигацией под местной анестезией. Двум же пациентам основной группы, у которых в первые сутки после операции развилось кровотечение из зоны резекции печени потребовалось повторное оперативное вмешательство с целью гемостаза. Группа «желчеистечения» разделена на «биломы» и «желчные свищи». Это проведено в связи с тем, что биломы,

представляют собой отграниченное скопление желчи, за которыми проводилось динамическое УЗ-наблюдение, при увеличении размеров – выполнялась пункция и дренирование. При появлении желчи в отделяемом по дренажам, установленным интраоперационно, осложнение обозначалось как «желчный свищ», у данной группы больных пролонгировалось дренирование и других специальных вмешательств не проводилось. В дальнейшем после прекращения выделения желчи проводилось контрольное УЗИ и дренаж извлекался. При нагноении гематомы или биломы осложнение обозначалось как «абсцесс в зоне резекции печени» и выполнялась пункция и дренирование под УЗ-наведением.

В группе открытого доступа 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.

Отдельно 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, $p = 0,0000004$).

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, $p = 0,01$).

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 достоверны, $p = 0,7$. 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, $p=0,8$. Средний послеоперационный койко-день составил: 11 ± 3 дней в основной группе и 14 ± 5 дней в контрольной группе, статистически данные различия значимы, $p = 0,008$.

Послеоперационное пребывание в стационаре было статистически значимо меньше в основной группе: 9,5 (7;13) против 14,5 (10;18) дней, $p = 0,000002$. При обширных резекциях в основной группе срок госпитализации был в среднем в 2 раза меньше (11 ± 2 против 23 ± 11 дней, $p = 0,03$), при экономных резекциях, выполненных через лапароскопический доступ, послеоперационный койко-день также был статистически значимо меньше (10 ± 3 против 14 ± 5 дней, $p = 0,00003$).

За время наблюдения у 16 (35%) пациентов основной и у 17 (37%) контрольной группы 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. Статистически значимых различий между группами достигнуто не было. После выявления возврата заболевания в печени 6/46 (13%) пациентам в основной группе и 5/46 (11%) 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.

Проведенный анализ отдаленных результатов позволил выявить, что 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.

Таким образом, по результатам проведенного нами сравнительного клинического исследования, резекции печени при метастазах колоректального рака, выполненные лапароскопическим доступом в сравнении с операциями, выполненными открытым доступом, при одинаковом метастатическом поражении, сопряжены с меньшим количеством осложнений, меньшей кровопотерей и меньшим сроком госпитализации, при сопоставимых границах резекции и сроках безрецидивной выживаемости.

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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

КРР	колоректальный рак
КТ	компьютерная томография
МРТ	магнитно-резонансная томография
УЗИ	ультразвуковое исследование
иУЗИ	интраоперационное ультразвуковое исследование
ОШ	отношение шансов
ДИ	доверительный интервал
НПРПК	низкая передняя резекция прямой кишки
ПРПК	передняя резекция прямой кишки
БАРПК	брюшно-анальная резекция прямой кишки
БПЭПК	брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки
КПЭ	колпроктэктомия
ЛГКЭ	левосторонняя гемиколэктомия
ПГКЭ	правосторонняя гемиколэктомия
ИМТ	индекс массы тела
РЭА	раково-эмбриональный антиген
СА 19- 9	карбогидратный антиген
ХЛТ	химиолучевая терапия
СОД	суммарно-очаговая доза
ЛГЭ	левосторонняя гемигепатэктомия
ПГЭ	правосторонняя гемигепатэктомия
РЧА	радиочастотная абляция
РСВ	разность средних величин
ЛВ	лейковорин
5-ФУ	5-фторурацил

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вишневский, В. А. Практические аспекты современной хирургии печени / В.А. Вишневский, М.Г. Ефанов, Р.З. Икрамов // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2009. – Т. 2, № 36. – С. 28-35.
2. Вишневский, В.А. Хирургическое лечение метастазов колоректального рака в печень / В.А. Вишневский, В.А. Кубышкин, Т.С. Одарюк // Анналы хирургической гепатологии. – 1998. – Том 3, № 1. – С. 13-18.
3. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (Заболеваемость и смертность) / А.Д Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. С. 250
4. Патютко, Ю.И. Хирургическое и комбинированное лечение больных колоректальным раком с метастатическим поражением печени / Ю.И. Патютко, И.В. Сагайдак, А.Н. Поляков, Д.В. Подлужный, Е.В. Черноглазова, О.В. Чистякова, Е.С. Чучуев, А.Д. Гахраманов, В.Ю. Косырев // Онкологическая колопроктология. – 2011. – Т. 1 – С.32-40
5. Старков, Ю.Г. Лапароскопическое ультразвуковое исследование при очаговых заболеваниях печени и поджелудочной железы / Ю.Г. Старков // Анналы хирургической гепатологии. – 2000. – Том 5, № 1. – С. 49-58.
6. Abdalla, E.K. Improving Resectability of Hepatic Colorectal Metastases: Expert Consensus Statement / E.K. Abdalla, R. Adam, A. J. Bilchik et al. // Annals of Surgical Oncology. – 2006. – Т. 13, № 10. – С. 1271-1280.
7. Abu Hilal, M. The Southampton Consensus Guidelines for Laparoscopic Liver Surgery: From Indication to Implementation / M. Abu Hilal, L. Aldrighetti, I. Dagher et al. // Ann Surg. – 2018. – Т. 268, № 1. – С. 11-18.
8. Abu Hilal, M. Short- and medium-term results of totally laparoscopic resection for colorectal liver metastases / M. Abu Hilal, T. Underwood, M. Zuccaro et al. // Br J Surg. – 2010. – Т. 97, № 6. – С. 927-33.

9. Adam, R. Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy / R. Adam, G. Pascal, D. Azoulay et al. // *Ann Surg.* – 2003. – T. 238, № 6. – C. 871-83; discussion 883-4.
10. Aoki, T. Image-guided liver mapping using fluorescence navigation system with indocyanine green for anatomical hepatic resection / T. Aoki, D. Yasuda, Y. Shimizu et al. // *World J Surg.* – 2008. – T. 32, № 8. – C. 1763-7.
11. Beppu, T. Long-term and perioperative outcomes of laparoscopic versus open liver resection for colorectal liver metastases with propensity score matching: a multi-institutional Japanese study / T. Beppu, G. Wakabayashi, K. Hasegawa et al. // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2015. – T. 22, № 10. – C. 711-20.
12. Bonjer, H.J. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer / H.J. Bonjer, C.L. Deijen., G.A. Abis et al. // *N Engl J Med.* – 2015. – T. 372, № 14. – C. 1324-32.
13. Cannon, R.M. 2nd. Laparoscopic versus open resection of hepatic colorectal metastases / R.M. Cannon, C.R. Scoggins, G.G. Callender et al. // *Surgery.* – 2012. – T. 152, № 4. – C. 567-73; discussion 573-4.
14. Castaing, D. Oncologic results of laparoscopic versus open hepatectomy for colorectal liver metastases in two specialized centers / D. Castaing, E. Vibert, L. Ricca, et al. // *Ann Surg.* – 2009. – T. 250, № 5. – C. 849-55.
15. Cheung, T.T. Outcome of laparoscopic versus open hepatectomy for colorectal liver metastases / T.T. Cheung, R.T. Poon, W.K. Yuen et al. // *ANZ J Surg.* – 2013. – T. 83, № 11. – C. 847-52.
16. Ciria, R. Comparative Short-term Benefits of Laparoscopic Liver Resection: 9000 Cases and Climbing / R. Ciria, D. Cherqui, D.A. Geller et al. // *Ann Surg.* – 2016. – T. 263, № 4. – C. 761-77.
17. Clavien, P.A. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience / P.A. Clavien, J. Barkun, M.L. de Oliveira et al. // *Ann Surg.* – 2009. – T. 250, № 2. – C. 187-96.

18. Ellebaek, S.B. Randomized clinical trial of laparoscopic ultrasonography before laparoscopic colorectal cancer resection / S.B. Ellebaek, C.W. Fristrup, C. Hovendal et al. // *Br J Surg.* – 2017. – T. 104, № 11. – C. 1462-1469.
19. Fretland, A.A. Laparoscopic Versus Open Resection for Colorectal Liver Metastases: The OSLO-COMET Randomized Controlled Trial / A.A. Fretland, V.J. Dagenborg, G.M.W. Bjornelv et al. // *Ann Surg.* – 2018. – T. 267, № 2. – C. 199-207.
20. Gagner, M. Laparoscopic partial hepatectomy for liver tumor [abstract] / M. Gagner // *Surg Endosc.* – 1992. – T. 6. – C. 97-98.
21. Globocan. All cancer: morbidity and mortality 2018. – 2019. – URL: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>.
22. Gold, J.S. Increased use of parenchymal-sparing surgery for bilateral liver metastases from colorectal cancer is associated with improved mortality without change in oncologic outcome: trends in treatment over time in 440 patients / J.S. Gold, C. Are, P. Kornprat et al. // *Ann Surg.* – 2008. – T. 247, № 1. – C. 109-17.
23. Goletti, O. Is laparoscopic sonography a reliable and sensitive procedure for staging colorectal cancer? A comparative study / O. Goletti, G. Celona, C. Galatioto et al. // *Surg Endosc.* – 1998. – T. 12, № 10. – C. 1236-41.
24. Gotoh, K. A novel image-guided surgery of hepatocellular carcinoma by indocyanine green fluorescence imaging navigation / K. Gotoh, T. Yamada, O. Ishikawa et al. // *J Surg Oncol.* – 2009. – T. 100, № 1. – C. 75-9.
25. Guerron, A.D. Laparoscopic versus open resection of colorectal liver metastasis / A.D. Guerron, S. Aliyev, O. Agcaoglu et al. // *Surg Endosc.* – 2013. – T. 27, № 4. – C. 1138-43.
26. Hariharan, D. The role of laparoscopy and laparoscopic ultrasound in the preoperative staging of pancreatico-biliary cancers--A meta-analysis / D. Hariharan, V.A. Constantinides, F.E. Froeling et al. // *Eur J Surg Oncol.* – 2010. – T. 36, № 10. – C. 941-8.
27. Hasegawa, Y. Long-term outcomes of laparoscopic versus open liver resection for liver metastases from colorectal cancer: A comparative analysis of 168

consecutive cases at a single center / Y. Hasegawa, H. Nitta, A. Sasaki et al. // *Surgery*. – 2015. – T. 157, № 6. – C. 1065-72.

28. Ishizawa, T. Real-time identification of liver cancers by using indocyanine green fluorescent imaging / T. Ishizawa, N. Fukushima, J. Shibahara et al. // *Cancer*. – 2009. – T. 115, № 11. – C. 2491-504.

29. Ishizawa, T. Positive and negative staining of hepatic segments by use of fluorescent imaging techniques during laparoscopic hepatectomy / T. Ishizawa, N.B. Zuker, N. Kokudo et al. // *Arch Surg*. – 2012. – T. 147, № 4. – C. 393-4.

30. Iwahashi, S. Laparoscopic hepatic resection for metastatic liver tumor of colorectal cancer: comparative analysis of short- and long-term results / S. Iwahashi, M. Shimada, T. Utsunomiya et al. // *Surg Endosc*. – 2014. – T. 28, № 1. – C. 80-4.

31. Kanas, G.P. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors / G.P. Kanas, A. Taylor, J.N. Primrose et al. // *Clin Epidemiol*. – 2012. – T. 4. – C. 283-301.

32. Karagkounis, G. Perioperative and oncologic outcomes of minimally invasive liver resection for colorectal metastases: A case-control study of 130 patients / G. Karagkounis, M. Akyuz, A.D. Gueron et al. // *Surgery*. – 2016. – T. 160, № 4. – C. 1097-1103.

33. Kubota, Y. Efficacy of laparoscopic liver resection in colorectal liver metastases and the influence of preoperative chemotherapy / Y. Kubota, Y. Otsuka, M. Tsuchiya et al. // *World J Surg Oncol*. – 2014. – T. 12. – C. 351.

34. Kudo, H. Visualization of subcapsular hepatic malignancy by indocyanine-green fluorescence imaging during laparoscopic hepatectomy / H. Kudo, T. Ishizawa, K. Tani et al. // *Surg Endosc*. – 2014. – T. 28, № 8. – C. 2504-8.

35. 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 et al. // *World J Surg*. – 2011. – T. 35, № 3. – C. 656-61.

36. Lee, D.H. Colorectal Cancer Liver Metastases: Diagnostic Performance and Prognostic Value of PET/MR Imaging / D.H. Lee, J.M. Lee, B.Y. Hur et al. // *Radiology*. – 2016. – T. 280, № 3. – C. 782-792.
37. 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 et al. // *BMJ*. – 2009. – T. 339. – C. b2700.
38. Mala, T.A. comparative study of the short-term outcome following open and laparoscopic liver resection of colorectal metastases / T. Mala, B. Edwin, I. Gladhaug et al. // *Surg Endosc*. – 2002. – T. 16, № 7. – C. 1059-63.
39. Mandard, A.M. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations / A.M. Mandard, F. Dalibard, J.C. Mandard et al. // *Cancer*. – 1994. – T. 73, № 11. – C. 2680-6.
40. Manfredi, S. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer / S. Manfredi, C. Lepage, C. Hatem et al. // *Ann Surg*. – 2006. – T. 244, № 2. – C. 254-9.
41. Montalti, R Laparoscopic liver resection compared to open approach in patients with colorectal liver metastases improves further resectability: Oncological outcomes of a case-control matched-pairs analysis / R. Montalti, G. Berardi, S. Laurent et al. // *Eur J Surg Oncol*. – 2014. – T. 40, № 5. – C. 536-544.
42. Nachmany, I. Laparoscopic versus open liver resection for metastatic colorectal cancer / I. Nachmany, N. Pencovich, N. Zohar et al. // *Eur J Surg Oncol*. – 2015. – T. 41, № 12. – C. 1615-20.
43. Nguyen, K.T. Minimally invasive liver resection for metastatic colorectal cancer: a multi-institutional, international report of safety, feasibility, and early outcomes / K.T. Nguyen, A. Laurent, I. Dagher et al. // *Ann Surg*. – 2009. – T. 250, № 5. – C. 842-8.
44. Nordlinger, B. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver: A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients / B.

Nordlinger, M. Guiguet, J.-C. Vaillant et al. // *Cancer*. – 1996. – T. 77, № 7. – C. 1254-1262.

45. Nordlinger, B. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial / B. Nordlinger, H. Sorbye, B. Glimelius et al. // *Lancet*. – 2008. – T. 371, № 9617. – C. 1007-16.

46. 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 et al. // *Lancet Oncol*. – 2013. – T. 14, № 12. – C. 1208-15.

47. Nims, T.A. Resection of the liver for metastatic cancer / T.A. Nims // *Surg Gynecol Obstet*. – 1984. – T. 158, № 1. – C. 46-8.

48. Pawlik, T.M. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases / T.M. Pawlik, C.R. Scoggins, D. Zorzi et al. // *Ann Surg*. – 2005. – T. 241, № 5. – C. 715-22, discussion 722-4.

49. Qiu, J. Laparoscopic hepatectomy for hepatic colorectal metastases -- a retrospective comparative cohort analysis and literature review / J. Qiu, S. Chen, P. Pankaj et al. // *PLoS One*. – 2013. – T. 8, № 3. – C. e60153.

50. Rahusen, F.D. Selection of patients for resection of colorectal metastases to the liver using diagnostic laparoscopy and laparoscopic ultrasonography / F.D. Rahusen, M.A. Cuesta, P.J. Borgstein et al. // *Ann Surg*. – 1999. – T. 230, № 1. – C. 31-7.

51. Rapoport, A.H. Survival of patients treated with systemic fluorouracil for hepatic metastases / A.H. Rapoport, R.L. Burleson // *Surg Gynecol Obstet*. – 1970. – T. 130, № 5. – C. 773-7.

52. Rees, M. Evaluation of Long-term Survival After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer: A Multifactorial Model of 929 Patients / M. Rees, P.P. Tekkis, F.K.S. Welsh et al. // *Annals of Surgery*. – 2008. – T. 247, № 1. – C. 125-135.

53. Reich, H. Laparoscopic excision of benign liver lesions / H. Reich, F. McGlynn, J. DeCaprio et al. // *Obstet Gynecol*. – 1991. – T. 78, № 5 Pt 2. – C. 956-8.

54. Rethy, A. Laparoscopic ultrasound for hepatocellular carcinoma and colorectal liver metastasis: an overview / A. Rethy, T. Lango, R. Marvik // *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* – 2013. – T. 23, № 2. – C. 135-44.

55. Rowe, A.J. Perioperative analysis of laparoscopic versus open liver resection / A.J. Rowe., A.T. Meneghetti, P.A. Schumacher et al. // *Surg Endosc.* – 2009. – T. 23, № 6. – C. 1198-203.

56. Rubbia-Brandt, L. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neoadjuvant chemotherapy followed by liver surgery / L. Rubbia-Brandt, E. Giostra, C. Brezault et al. // *Ann Oncol.* – 2007. – T. 18, № 2. – C. 299-304.

57. Sarpel, U. Does anatomic versus nonanatomic resection affect recurrence and survival in patients undergoing surgery for colorectal liver metastasis? / U. Sarpel, A.S. Bonavia, A. Grucela et al. // *Ann Surg Oncol.* – 2009. – T. 16, № 2. – C. 379-84.

58. Schwartz, L. RECIST 1.1—Update and clarification: From the RECIST committee / L. Schwartz, S. Litière, E. de Vries et al. // *European Journal of Cancer.* – 2016. – T. 62.

59. Terasawa, M. Applications of fusion-fluorescence imaging using indocyanine green in laparoscopic hepatectomy / M. Terasawa, T. Ishizawa, Y. Mise et al. // *Surg Endosc.* – 2017. – T. 31, № 12. – C. 5111-5118.

60. Tohme, S. Minimally Invasive Resection of Colorectal Cancer Liver Metastases Leads to an Earlier Initiation of Chemotherapy Compared to Open Surgery / S. Tohme, J. Goswami, K. Han et al. // *J Gastrointest Surg.* – 2015. – T. 19, № 12. – C. 2199-206.

61. Topal, H. Outcome of laparoscopic major liver resection for colorectal metastases / H. Topal, J. Tiek, R. Aerts et al. // *Surg Endosc.* – 2012. – T. 26, № 9. – C. 2451-5.

62. Untereiner, X. Laparoscopic hepatectomy versus open hepatectomy for colorectal cancer liver metastases: comparative study with propensity score matching / X. Untereiner, A. Cagniet, R. Memeo et al. // *Hepatobiliary Surg Nutr.* – 2016. – T. 5, № 4. – C. 290-9.

63. van der Geest, L.G. Nationwide trends in incidence, treatment and survival of colorectal cancer patients with synchronous metastases / L.G. van der Geest, J. Lam-Boer, M. Koopman et al. // *Clin Exp Metastasis*. – 2015. – T. 32, № 5. – C. 457-65.
64. van Gestel, Y.R. Patterns of metachronous metastases after curative treatment of colorectal cancer / I.H. de Hingh, M.P. van Herk-Sukel, F.N. van Erning, et al. // *Cancer Epidemiol*. – 2014. – T. 38, № 4. – C. 448- 54.
65. Walker, T.L.J. Intraoperative ultrasound for the colorectal surgeon: current trends and barriers / T.L.J. Walker, R. Bamford, M. Finch-Jones // *ANZ J Surg*. – 2017. – T. 87, № 9. – C. 671-676.
66. Yamashita, S. Comprehensive Complication Index Predicts Cancer-specific Survival After Resection of Colorectal Metastases Independent of RAS Mutational Status / S. Yamashita, R.A. Sheth, A.S. Niekamp et al. // *Ann Surg*. – 2017. – T. 266, № 6. – C. 1045-1054.