

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.36-006.04-02:616.348/35-006.04]-089.87-089.163:615.277.3

Ю.И. Патютко¹, К.Г. Мамонтов², А.Г. Котельников¹, А.А. Пономаренко³, А.Ф. Лазарев²

ОБШИРНЫЕ РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ С ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ ПО ПОВОДУ МЕТАСТАЗОВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА С ВЫСОКИМ РИСКОМ ОСЛОЖНЕНИЙ

¹ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, 115478, г. Москва; ²Алтайский филиал ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, 656049, г. Барнаул; ³ФГУ «Государственный научный центр колопроктологии» Росмедтехнологий, 123423, г. Москва*Цель — изучить влияние предоперационной химиотерапии на частоту основных послеоперационных осложнений.**Материал и методы. Проведен сравнительный анализ результатов 405 обширных резекций печени: после хирургического лечения — 229 (56%) больных, с предоперационной химиотерапией — 176 (44%) больных. Билобарные метастазы — 216 (53%), множественные — 156 (39%), синхронные — 168 (42%), метасинхронные — 237 (58%) наблюдений. У 60 (15%) больных наряду с метастазами в печени имелись внепеченочные метастазы, которые были удалены.**Результаты. Включение бевацизумаба в состав предоперационной регионарной химиотерапии не привело к повышению послеоперационных осложнений.**Заключение. Уровень осложнений после обширных резекций печени независимо от характера операций в группах лечения достоверно не различается. При увеличении объема операции от стандартной к расширенной гемигепатэктомии независимо от лечения достоверно увеличивается частота острой печеночной недостаточности. Ведущее место среди осложнений в группах лечения занимает острая печеночная недостаточность — 21%. Наибольшая частота острой печеночной недостаточности в сравниваемых группах наблюдается в группе с предоперационной регионарной химиотерапией.*

Ключевые слова: метастазы колоректального рака в печени; предоперационная химиотерапия; осложнения.

EXTENSIVE LIVER RESECTION WITH PREOPERATIVE CHEMOTHERAPY FOR COLORECTAL METASTASES WITH HIGH RISK OF COMPLICATIONS

Yu.I. Patyutko¹, K.G. Mamontov², A.G. Kotelnikov¹, A.A. Ponomarenko³, A.F. Lazarev²¹N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center under the Russian Academy of Medical Sciences, 115478, Moscow, Russian Federation; ²Altai branch of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center under the Russian Academy of Medical Sciences, 656049, Barnaul, Russian Federation; ³State Scientific Center of Coloproctology, 123423, Moscow, Russian Federation*Objective: to study influence of preoperative chemotherapy on postoperative complications rate.**Material and methods: an analysis of 455 cases of extensive liver resection. 229 (56%) patients didn't receive neoadjuvant chemotherapy, 176 (44%) — received preoperative chemotherapy. 216 (53%) patients had bilobar lesions, 156 (39%) — had multiple metastases, 168 (42%) — had synchronous metastases, 237 (58%) — had metachronous metastases. 60 (15%) patients in addition to liver lesions, had been resected for extrahepatic metastases.**Results: bevacizumab inclusion to preoperative regional chemotherapy did not lead to increase of postoperative complication rate.**Conclusion: Postoperative complication rate didn't significantly differ in all groups of treatment, regardless of liver resection volume. Extension of liver resection from standard hepatectomy to extensive, leads to statistically significant increase of acute hepatic failure. Acute hepatic failure takes the first place among complications (21%).*

Key words: colorectal cancer metastases; preoperative chemotherapy; complications.

Рак толстой кишки является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей — в мире ежегодно выявляется более миллиона новых случаев колоректального рака [1]. В России — около 60 тыс. вновь выявленных случаев колоректального рака в год [2].

Для корреспонденции: Константин Григорьевич Мамонтов — канд. мед. наук, зав. отд.-нием рентгенохирургических методов диагностики и лечения злокачественных опухолей; 656049, г. Барнаул, ул. Никитина, д. 77, e-mail: mamontovkg@mail.ru.

В 25% у каждого заболевшего раком толстой кишки на момент постановки диагноза выявляются метастазы в печени. Кроме того, в процессе лечения у 50% пациентов, получивших потенциально радикальное лечение по поводу рака толстой кишки, отмечается прогрессирование заболевания и появление метастазов в печени. Пациенты с метастазами в печени являются кандидатами на оперативное лечение в виде резекции этого органа [2, 3].

Химиотерапия распространенного рака толстой кишки в последнее время достигла существенного прогресса, но хирургическое лечение является мето-

Таблица 1

Характер резекций печени в сравниваемых группах

Характер операций	Без предоперационной химиотерапии ($n = 229$)	С предоперационной системной химиотерапией ($n = 54$)	С предоперационной регионарной химиотерапией ($n = 122$)	p
ПГЭ ($n = 148$)	89 (39)	19 (35)	40 (33)	0,5
ЛГЭ ($n = 41$)	26 (11)	2 (4)	13 (11)	0,23
ПГЭ + резекция ($n = 71$)	36 (16)	16 (30)	19 (16)	0,043*
ЛГЭ + резекция ($n = 34$)	16 (7)	4 (6)	14 (11)	0,34
РПЭ ($n = 67$)	38 (17)	10 (19)	25 (20)	0,67
РЛЭ ($n = 14$)	10 (4)	1 (2)	3 (2)	0,6
РПЭ + резекция ($n = 18$)	10 (4)	2 (4)	6 (5)	0,9
РЛЭ + резекция ($n = 6$)	4 (2)	—	2 (2)	0,6

Примечание. Здесь и в табл. 2—4: в скобках — проценты; * $p = 0,043$ с учетом множественного сравнения недостоверно.

дом выбора [3, 4]. Уровень 5-летней выживаемости после хирургического лечения больных с метастазами рака толстой кишки в печени приближается к 30%, но может достигать 60% среди больных с хорошим прогнозом [5]. У большинства пациентов после хирургического лечения по поводу метастазов в печени развивается рецидив заболевания с локализацией опухолевых узлов в оставшейся части печени. Это требует изначально комбинированного подхода к лечению [5—7].

Большинство больных с множественными, билобарными, внепеченочными метастазами, наряду с метастазами в печени, размером опухоли более 5 см вместе составляют 2/3 от общего количества больных с метастазами в печени [5—7]. В связи с этим разрабатывается комбинированное лечение с предоперационной химиотерапией, которая призвана уменьшить частоту печеночного и внепеченочного рецидива заболевания после хирургического удаления метастазов в печени, а если метастазы в печени были изначально нерезектабельными, то обеспечить их перевод в резектабельное состояние. Остается открытым вопрос о переносимости больными обширной резекции печени с многокурсовой предоперационной химиотерапией.

Материал и методы

В настоящем исследовании отражены результаты анализа непосредственных результатов обширных резекций печени у 405 больных с метастазами колоректального рака в печени, перенесших обширные резекции этого органа в различных вариантах в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН и Алтайском филиале ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН. Рассмотрены следующие группы больных: хирургическое лечение — 66 больных, комбинированное лечение с адьювантной системной химиотерапией — 163 больных, комбинированное лечение с периоперационной системной химиотерапией — 54 больных, комбинированное лечение с предоперационной регионарной химиотерапией — 122 больных.

Для удобства анализа и объективной оценки влияния предоперационной химиотерапии на исход операции все оперированные больные объединены в 3 группы: 1-я группа — 229 больных без предоперационной химиотерапии, которым проведено только хирургическое лечение и комбинированное лечение

с послеоперационной химиотерапией; 2-я группа — 54 больных, которым до операции проводилась многокурсовая системная химиотерапия; 3-я группа — 122 больных, которым проводилась предоперационная регионарная химиотерапия.

Операции по поводу солитарных и единичных метастазов выполнены 249 (61%) пациентам, множественных — 156 (39%). Чаще отмечалось билобарное поражение печени — у 216 (53%) пациентов. Правая доля печени была поражена у 148 (37%) больных, в левой доле метастазы выявлены у 41 (10%) пациента. Синхронно с первичным очагом метастазы в печени диагностированы у 168 (42%) пациентов, метахронно — у 237 (58%). В 60 (15%) случаях наряду с метастазами в печени имелись внепеченочные метастазы, которые были удалены. Метастатические узлы размерами менее 5 см и более 5 см встречались одинаково часто.

Предоперационная химиотерапия проводилась в современных режимах (FOLFOX, FOLFOX + бевацизумаб, XELOX, FOLFIRI). Введение лекарственных препаратов осуществляли системно, внутривенно и регионарно, через общую печеночную артерию, с интервалом 2 нед. Медиана количества курсов предоперационной химиотерапии составила 4 (3—6-й квартили). Резекцию печени выполняли через 4—6 нед после окончания химиотерапии. После резекции печени при получении эффекта адьювантная химиотерапия проводилась в этом же режиме. Пациентам, у которых отмечено прогрессирование заболевания на проведение предоперационной химиотерапии, адьювантная химиотерапия проводилась в другом режиме, схема лечения менялась с включением иринотекана — FOLFIRI [8]. Количество курсов периоперационной регионарной химиотерапии в сравниваемых группах достоверно не различалось.

Характер обширных резекций печени в сравниваемых группах представлен в табл. 1.

Обращает на себя внимание, что всем больным выполнены исключительно обширные резекции печени, что отражает обширность поражения данного органа. Преобладают правосторонние гемигепатэктомии над левосторонними. В группе комбинированного лечения с предоперационной системной химиотерапией относительное количество больных, перенесших правостороннюю гемигепатэктомию с резекцией контралатеральной доли печени, до-

Таблица 2

Объем обширных резекций печени в группах лечения

Объем операции	Без предоперационной химиотерапии (n = 229)	С предоперационной системной химиотерапией (n = 54)	С предоперационной регионарной химиотерапией (n = 122)
ГТЭ (n = 189)	115 (50)	21 (39)	53 (43)
ГТЭ + резекция контралатеральной доли (n=105)	52 (23)	20 (37)	33 (27)
РТГЭ (n = 81)	48 (20)	11 (20)	28 (23)
РТГЭ + резекция оставшейся части печени (n = 24)	14 (6)	2 (3)	8 (7)

Таблица 3

Летальность и уровень осложнений в сравниваемых группах

	Группы лечения			
	Без предоперационной химиотерапии (n = 229)	С предоперационной системной химиотерапией (n = 54)	С предоперационной регионарной химиотерапией (n = 122)	
			FOLFOX (n = 75)	FOLFOX бевацизумаб (n = 47)
Осложнения	116 (51)	29 (54)	40 (53)	23 (49)
Летальность	8 (3)	5 (9)	2 (3)	1 (2)

стоверно больше относительного количества таких операций в группах без предоперационной химиотерапии и с предоперационной регионарной химиотерапией. Различия между тремя группами в частоте выполнения однотипных операций статистически не достоверны ($p = 0,2$).

Объем обширных резекций печени в группах лечения представлен в табл. 2.

Почти половине (43%) больных выполнены стандартные гемигепатэктомии. Гемигепатэктомия с резекцией контралатеральной доли выполнялась каждому 4-му пациенту. Расширенная гемигепатэктомия — каждому 5-му пациенту. Относительно небольшому количеству больных (всего 7%) выполнялась расширенная гемигепатэктомия с резекцией оставшейся части печени.

В связи с инвазией прилежащих к печени органов 18 (15%) больным выполнялась комбинированная резекция. Наиболее часто выполнялась резекция диафрагмы — у 14 пациентов. При врастании опухоли в магистральные сосуды в 4 случаях выполнена резекция нижней полой вены и резекция воротной вены. Из 27 (22%) больных с внепеченочными метастазами у 18 имелись метастазы в лимфатических узлах ворот печени, которые были удалены во время резекции печени. Все операции выполнялись исключительно воротным способом.

Статистический анализ

В работе проведен сравнительный анализ объемов интраоперационной кровопотери в зависимости от объема операции с помощью критерия Манна—Уитни для двух групп и критерием Фридмана ANOVA для множества групп. При множественном сравнении использовалась поправка Бонферони. Качественные данные сравнивались тестом χ^2 , применялся двухсторонний тест Фишера. Различия считались достоверными при $p = 0,05$, т. е. при вероятности ошибки не более 5%. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью русифицированной версии 6.1 программы Statistica.

Результаты и обсуждение

Рассмотрен уровень летальности и осложнений в сравниваемых группах лечения. Данные представлены в табл. 3.

Летальность и уровень осложнений в группах без предоперационной химиотерапии, с предоперационной системной ($p = 0,9$) и предоперационной регионарной ($p = 0,24$) химиотерапией не различались. Добавление бевацизумаба к лечению в группе регионарной химиотерапией не увеличило послеоперационную летальность и частоту осложнений ($p = 0,7$). Следовательно, предоперационное регионарное лекарственное лечение до 6 циклов с медианой времени от окончания регионарного лечения до операции 1,5 (1—1,6) месяца не влияет на летальность и частоту послеоперационных осложнений. При дальнейшем анализе непосредственных результатов данные подгруппы регионарного лечения будут объединены. Причины послеоперационной летальности представлены в табл. 4.

Послеоперационная летальность среди всех оперированных больных составила 4%. Из всех умерших пациентов стандартная правосторонняя гемигепатэктомия выполнена 10 пациентам, у 6 оставшихся — расширенная правосторонняя гемигепатэктомия. Медиана объема интраоперационной кровопотери в группе без летального исхода — 1100 (700—1800) мл, с летальным исходом — 1775 (900—3000) мл ($p = 0,055$). Причиной смерти 9 (56%) пациентов явилась печеночная недостаточность. На 2-м месте по частоте летальности отмечалось кровотечение: из острых язв желудочно-кишечного тракта — у 2 человек и у 1 пациента — профузное кровотечение во время проведения операции. По одному наблюдению: ДВС-синдром, инфаркт миокарда, ТЭЛА и перитонит, обусловленный тонкокишечными свищами.

Число умерших от острой печеночной недостаточности после операции в группе без предоперационной химиотерапии — 4 больных. Из них интраоперационная кровопотеря у одного больного

Таблица 4

Причины послеоперационной летальности в группах лечения

Характер осложнений	Группы лечения		
	Без предоперационной химиотерапии (<i>n</i> = 229)	С предоперационной системной химиотерапией (<i>n</i> = 54)	С предоперационной регионарной химиотерапией (<i>n</i> = 122)
Летальность (<i>n</i> = 16)	8 (3)	5 (9)	3 (2)
Печеночная недостаточность (<i>n</i> = 9)	4	3	2
Кровотечение язв ЖКТ (<i>n</i> = 2)	1	1	—
Прочее (<i>n</i> = 5)	3	1	1

составила 500 мл, у второго — 1000 мл, у третьего — 1800 мл, еще у одного пациента — 3000 мл. В группе предоперационной системной химиотерапии интраоперационная кровопотеря у 2 пациентов была 3000 и 4000 мл соответственно. В группе предоперационной регионарной химиотерапии умерших от острой печеночной недостаточности было двое. Кровопотеря у них составила 350 и 800 мл соответственно.

Медиана объема интраоперационной кровопотери в группе умерших от острой печеночной недостаточности — 1400 (650—3000) мл, среди умерших не от печеночной недостаточности — 1775 (1350—3850) мл ($p = 0,39$). Различия статистически недостоверно.

Медиана объема интраоперационной кровопотери среди умерших от печеночной недостаточности — 1400 мл, статистически достоверно не отличается от медианы объема интраоперационной кровопотери у 310 пациентов, у которых в послеоперационном периоде вообще не было острой печеночной недостаточности — 1000 (700—1800) мл ($p = 0,5$). Различия статистически недостоверно. Медиана объема интраоперационной кровопотери среди умерших не от острой печеночной недостаточности (таких 7 человек) составила 1775 мл, достоверно отличается от медианы кровопотери в группе пациентов без печеночной недостаточности — 1000 мл ($p = 0,02$). То есть, объем кровопотери не влияет на частоту печеночной недостаточности — главной причины летальных исходов.

Данные о количестве больных с осложнениями в зависимости от объема резекции печени в сравниваемых группах представлены в табл. 5.

Предоперационная химиотерапия не приводит к статистически достоверному росту уровня послеоперационных осложнений при сравнении однотипных операций. Количество осложнений при проведении стандартной гемигепатэктомии и гемигепатэктомии с резекцией контралатеральной доли не различается ($p = 0,17$ и $p = 0,078$ соответственно). Также не имеется различий при проведении расширенной гемигепатэктомии и расширенной гемигепатэктомии с резекцией контралатеральной доли ($p = 0,2$ и $p = 0,3$ соответственно). Имеются различия в уровне осложнений между перенесшими гемигепатэктомию и расширенную гемигепатэктомию ($p = 0,005$). Увеличение объема операции от гемигепатэктомии к расширенной гемигепатэктомии на печени сопровождается ростом осложнений. Характер и частота осложнений среди перенесших обширные резекции печени в сравниваемых группах больных представлены в табл. 6.

Таблица 5

Уровень осложнений в зависимости от объема операции в сравниваемых группах

Объем операции	Количество больных с осложнениями	
	без предоперационной химиотерапии (<i>n</i> = 229)	с предоперационной химиотерапией (<i>n</i> = 176)
ГГЭ (<i>n</i> = 189)	54 (47) из 115	25 (34) из 74
ГГЭ + резекция контралатеральной доли (<i>n</i> = 105)	20 (38) из 52	31 (58) из 53
РГГЭ (<i>n</i> = 81)	33 (69) из 48	28 (72) из 39
РГГЭ + резекция оставшейся части печени (<i>n</i> = 24)	8 (57) из 14	7 (70) из 10

Осложнения после оперативного вмешательства на печени выявлены у 116 (51%) больных без предоперационной химиотерапии и у 92 (52%) с предоперационной химиотерапией. Наибольшее количество осложнений возникло у пациентов с предельно допустимыми по объему резекциями печени — 66% без предоперационной химиотерапии и 71% с предоперационной химиотерапией. Среди больных, перенесших стандартную гемигепатэктомию и гемигепатэктомию с резекцией контралатеральной доли, количество больных с послеоперационными осложнениями было несколько меньше и составило 44% в каждой сравниваемой группе.

На 1-м месте среди осложнений — печеночная недостаточность, возникшая вследствие недостаточного объема оставшейся части печени. Во всей исследуемой группе больных печеночная недостаточность возникла у 85 (21%) пациентов: без предоперационной химиотерапии — у 31 (13%) с предоперационной химиотерапией — у 54 (31%) ($p = 0,00001$). У 294 больных, подвергнутых стандартной гемигепатэктомии с резекцией и без резекции контралатеральной доли, данное осложнение отмечено у 49 (17%) больных. У 111 пациентов, перенесших расширенную гемигепатэктомию без резекции и с резекцией оставшейся части печени печеночная недостаточность возникла у 36 (32%), что достоверно выше частоты данного осложнения среди перенесших стандартную гемигепатэктомию, включая резекцию оставшейся доли печени ($p = 0,0008$).

На 2-м месте среди послеоперационных осложнений — желчеистечение и желчные свищи. Если истечение желчи из зоны резекции продолжается более 14 дней, то можно говорить о формировании желчного свища. Частота данного осложнения составила

Характер и частота осложнений среди перенесших обширные резекции печени в сравниваемых группах больных

Осложнение	Частота осложнений в группах больных		p
	без предоперационной химиотерапии (n = 229)	с предоперационной химиотерапией (n = 176)	
Печеночная недостаточность (n = 85)	31 (13)	54 (31)	0,00001
Желчный свищ (n = 70)	42 (18)	28 (16)	0,06
Кровотечение в области операции (n = 17)	12 (5)	5 (3)	0,09
Поддиафрагмальные абсцессы (n = 18)	17(7)	1(0,6)	0,0001
Кровотечение из эрозий ЖКТ (n = 6)	5 (2)	1 (0,6)	0,09
Панкреатит (n = 8)	7 (3)	1 (0,6)	> 0,05
Стриктура внепеченочных желчных протоков (n = 4)	2 (1)	2 (1)	> 0,05
Тромбоз вен ног (n = 4)	4 (2)	—	> 0,05
Тромбоз нижней полой вены и воротной вены (n = 2)	2 (1)		> 0,05
Перитонит (n = 5)	2 (1)	3 (2)	> 0,05
Пневмония (n = 14)	11 (5)	3 (2)	> 0,05
Инфаркт миокарда (n = 7)	3 (1)	4 (2)	> 0,05
ТЭЛА (n = 3)	2 (1)	1 (0,6)	> 0,05
Почечная недостаточность (n = 10)	6 (3)	4 (2)	> 0,05
Нагноение операционной раны (n = 21)	9 (4)	12 (7)	> 0,05
Сепсис (n = 8)	6 (3)	2 (1)	> 0,05

в группе без предоперационной химиотерапии 18%, в группе с предоперационной химиотерапией 16% ($p = 0,06$).

Третьим по частоте возникновения осложнением среди всех оперированных являлся поддиафрагмальный абсцесс — 4%. Наиболее часто данное осложнение встречалось в группе без предоперационной химиотерапии — 7%.

Послеоперационное кровотечение в области операции — у 17 (4%) пациентов, в основном встречалось при выполнении расширенных гемигепатэктомий ($p = 0,9$).

Все прочие осложнения представлены единичными наблюдениями и различия в их частоте в двух сравниваемых группах не носят статистически достоверного характера.

Учитывая значение острой печеночной недостаточности в послеоперационном периоде, мы рассмо-

трели отдельно зависимость данного осложнения от продолжительности окклюзии афферентных сосудов печени во время транссекции печени при стандартных и расширенных гемигепатэктомиях. Указанные данные представлены в табл. 7.

Частота острой печеночной недостаточности без окклюзии афферентных сосудов печени в группе стандартной гемигепатэктомии, включая перенесших резекцию контралатеральной доли, составила 17%, что достоверно ниже частоты этого осложнения среди перенесших расширенную гемигепатэктомию, включая резекцию оставшейся части печени — 32% ($p = 0,0008$). Частота острой печеночной недостаточности с окклюзией афферентных сосудов в течение не более 20 мин в условиях нормотермии в группе стандартной гемигепатэктомии, включая перенесших резекцию контралатеральной доли, составила 17%, что статистически достоверно ниже частоты этого осложнения среди перенесших расширенную гемигепатэктомию, включая резекцию оставшейся части печени — 33% ($p = 0,001$).

Частота осложнений после операции на печени по поводу метастазов колоректального рака в печени колеблется в пределах 20—50%. По мере накопления опыта, усовершенствования техники операций показания к операции расширялись. Большая часть операций к 2000 г. представляла собой уже обширные резекции, иногда с удалением до 80% паренхимы печени. При этом уровень осложнений остался прежним [10—13]. В структуре осложнений ведущее место занимает печеночная недостаточность, варьирующая от 1 до 15% случаев. 2-е место по частоте возникновения занимает желчный свищ — от 3 до 13%, 3-е место — поддиафрагмальный абсцесс, отмечающийся у 2—6% оперированных.

Следует отметить, что до второй половины 90-х годов XX века выполнялись преимущественно эколо-

Таблица 7

Частота острой печеночной недостаточности после стандартной и расширенной гемигепатэктомии в зависимости от продолжительности окклюзии афферентных сосудов печени

Окклюзия афферентных сосудов печени	Частота острой печеночной недостаточности	
	Гемигепатэктомия ± резекция контралатеральной доли (n = 294)	Расширенная гемигепатэктомия ± резекция оставшейся части печени (n = 111)
Без окклюзии (n = 85)	49 (17)	36 (32)
Окклюзия ≤ 20 мин (n = 80)	47 (17) из 277	33 (33) из 99
Окклюзия ≥ 20 мин (n = 5)	2 (12) из 17	3 (25) из 12

номные резекции, чем и объясняется сравнительно низкий уровень печеночной недостаточности после всех операций на печени. Другие осложнения: послеоперационное кровотечение из сосудов оставшейся части печени, кровотечение из острых эрозий желудочно-кишечного тракта, тромбоз воротной вены, тромбоз глубоких вен конечностей, тромбоэмболические осложнения, пневмония, нагноение операционной раны, сепсис — колебались с частотой от 1 до 6% [13, 14]. После 2000 г. преобладают обширные резекции печени и, соответственно, увеличивается доля больных с печеночной недостаточностью [7, 15—17]. Следует отметить: два ведущих осложнения — желчный свищ и абсцесс зоны резекции — обусловлены технической стороной операции. Адекватность обработки раневой поверхности печени и адекватное дренирование «проблемных» мест области операции позволяет свести их к минимуму.

Послеоперационная летальность при хирургическом лечении больных с метастазами колоректального рака в печени составляет в настоящее время менее 6% [7], а в крупных специализированных клиниках — менее 3% [18]. Есть публикации, в которых послеоперационная летальность менее 1% [19]. Имеются публикации, в которых при удалении 80% паренхимы печени летальность не превышает 5%, но это в специализированных клиниках среди исключительно отобранных больных. Доминирующие причины, приводящие к смерти, — печеночная недостаточность, кровотечение и в меньшей степени инфекционные осложнения [7].

Относительно влияния предоперационной химиотерапии на послеоперационные осложнения нет единого мнения. В ряде работ не обнаружено влияния предоперационной химиотерапии на послеоперационное течение [20, 21]. С другой стороны, во многих работах показано клинически значимое преобладание частоты послеоперационных осложнений в группе с предоперационной химиотерапией по отношению к группе хирургического лечения [22, 23]. Значения колеблются в пределах 13—16% в группе хирургического лечения и до 25—37% в группе неoadьювантной химиотерапии.

По данным хирургического отделения опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН послеоперационная летальность без предоперационной химиотерапии при выполнении обширных резекций печени не превышает 3%. Частота послеоперационных осложнений 51%. Наиболее частая причина послеоперационной летальности и осложнений — острая печеночная недостаточность. В группе с проведением предоперационной регионарной химиотерапии послеоперационная летальность составила менее 3%. Частота послеоперационных осложнений 52%. Основная, наиболее частая причина послеоперационной летальности — острая печеночная недостаточность. В группе с предоперационной регионарной химиотерапией частота этого грозного осложнения составила 31%, что достоверно превосходит частоту печеночной недостаточности после обширной резекции печени без предоперационной химиотерапии.

Уровень осложнений после резекций печени без предоперационной химиотерапии 12—38%, что достоверно не отличается от уровня осложне-

ний после резекций печени аналогичного объема с предоперационной многокурсовой химиотерапией. Структура осложнений при хирургическом лечении с предоперационной системной химиотерапией аналогична таковой при хирургическом лечении. Ведущее место занимают: печеночная недостаточность — 7—11%, абсцесс в зоне резекции — 4—9% и желчный свищ — 2—8%. Включение в предоперационную химиотерапию бевацизумаба никак не изменило уровень и структуру послеоперационных осложнений [23—25].

Более важным фактором влияния на послеоперационные осложнения, чем факт предоперационной химиотерапии, признается количество предоперационных циклов химиотерапии. М. Karoui и соавт. [26] в своей работе показали зависимость частоты осложнений от количества предоперационных циклов химиотерапии.

Без предоперационной химиотерапии осложнения наблюдались в 13% случаев, при количестве циклов менее 5 — в 19%, при 6—9 циклах — в 45%, более 10 циклов — в 62% наблюдений. В структуре осложнений отмечалось статистически значимое преобладание печеночной недостаточности и поддиафрагмальных абсцессов в группе неoadьювантной химиотерапии с количеством циклов более 6: 11 и 9% против 1 и 2% в хирургической группе с учетом одинаковых объемов операций. Другие виды осложнений не различались между группами [26].

Интересный факт отмечен в работе J. Vauthey и соавт. [27]: применение бевацизумаба с оксалиплатином уменьшило синусоидальную дилатацию относительно аналогичной предоперационной химиотерапии до 27,4% против 53,5% без бевацизумаба ($p = 0,006$), в том числе и тяжелой степени — 8,1% против 27,9% ($p = 0,006$) соответственно [27]. Также интересный факт отмечен в некоторых работах о влиянии предоперационной биотерапии на послеоперационное течение. Частота осложнений при биотерапии в исследованиях В. Gruenberger и соавт. [28] статистически не различалась с таковой в контрольной группе. Не обнаружено влияния биотерапии на осложнения, связанные с лекарственным повреждением печени (17,9% против 26,3%), операционной раной (10,3% против 7%), тромбозами и кровотечениями (2,6% против 5,3%) ($p > 0,05$). Различия в кровопотере во время операции между группами, указанными авторами, также не были выявлены [28].

Заключение

Таким образом, анализ непосредственных результатов обширных резекций печени как без предоперационной химиотерапии, так и с предоперационной многокурсовой химиотерапией, позволяет заключить нижеследующее. Летальность и уровень осложнений в сравниваемых группах лечения достоверно не различаются. Предоперационное лекарственное лечение до 6 курсов не увеличивает летальность и частоту осложнений. Добавление бевацизумаба к лечению в группе предоперационной регионарной химиотерапии не увеличивает летальность и частоту осложнений.

Медиана объема кровопотери среди умерших после операции больных не отличается от объема интраоперационной кровопотери среди перенесших операцию. Медиана объема интраоперационной

кровопотери среди умерших не от острой печеночной недостаточности оказалась достоверно выше кровопотери среди перенесших операцию без печеночной недостаточности.

Уровень осложнений после обширных резекций печени, независимо от характера операций в сравниваемых группах лечения достоверно не различается.

При увеличении объема операции от стандартной гемигепатэктомии к расширенной гемигепатэктомии независимо от лечения достоверно увеличивается частота острой печеночной недостаточности.

Ведущее место среди осложнений в группах лечения занимает острая печеночная недостаточность — 21%. Наибольшая частота острой печеночной недостаточности в сравниваемых группах наблюдается в группе с предоперационной регионарной химиотерапией. 2-е место занимают желчные свищи — 17%, 3-е место по частоте осложнений занимает послеоперационное кровотечение в зоне операции — 4% и 4-е место — поддиафрагмальный абсцесс — 4%.

Частота острой печеночной недостаточности без окклюзии афферентных сосудов печени во время операции в группе стандартной гемигепатэктомии, включая перенесших резекцию контралатеральной доли, достоверно ниже частоты этого осложнения среди перенесших расширенную гемигепатэктомию, включая резекцию оставшейся части печени.

Частота острой печеночной недостаточности с окклюзией афферентных сосудов менее 20 мин в условиях нормотермии в группе стандартной гемигепатэктомии, включая перенесших резекцию контралатеральной доли, достоверно ниже частоты этого осложнения среди перенесших расширенную гемигепатэктомию, включая резекцию оставшейся части печени.

ЛИТЕРАТУРА

- Boyle P., Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann. Oncol.* 2005; 16 (3): 481—8. doi: 10.1093/annonc/mdi098. Accessed 5.16.07.
- Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина.* 2010; 21 (прил. 1): 59.
- Lawe D., Taylor I. Chemotherapy for colorectal cancer — an overview of current management for surgeons. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2005; 31 (9) 932—41.
- de Gramont A., Boni C., Navarro M. et al. Oxaliplatin leucovorin and fluorouracil in the adjuvant treatment of stage II and stage III colorectal cancer: efficacy results with a median follow-up of 4 years. In: *Gastrointestinal Cancer Symposium, 2005: Proceedings.* 2005: 167.
- Abdalla E.K., Adam R. et al. Improving respectability of hepatic colorectal metastases: Expert consensus statement. *Ann. Surg. Oncol.* 2006; 13 (10): 1271—80.
- Патютко Ю.И. *Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени.* М.: Практическая медицина; 2005.
- Clavien P.A., Petrovsky H. et al. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 1545—59.
- Tournigand C., Andre T., Achille E. et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR study. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 229—37.
- Falcone A., Ricci S., Brunetti I. et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (13): 1670—6.
- Lievre A., Bachet J.B., Boige V. et al. KRAS mutation as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treatment with cetuximab. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 374—9.
- Nakamura S., Yokoi Y., Suzuki S. et al. Results of extensive surgery for liver metastases in colorectal carcinoma. *Br. J. Surg.* 1992; 79: 35—8.
- Zacharias T., Jaeck D., Oussoultzoglou E. et al. First and repeat resection of colorectal liver metastases in elderly patients. *Ann. Surg.* 2004; 240: 858—65.
- Fernandez F.G., Ritter J., Linehan D.C. et al. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pre-treatment on respectability of hepatic colorectal metastases. *J. Am. Coll. Surg.* 2005; 200: 845—53.
- Figuera J., Valls C., Rafecas A. et al. Resection rate and effect of postoperative chemotherapy on survival after surgery for colorectal liver metastases. *Br. J. Surg.* 2001; 88: 980—5.
- Bijelic L., Yan T.D., Sugarbaker P.H. Failure analysis of recurrent disease following complete cytoreduction and perioperative intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2007; 14 (8): 2281—8.
- Kato T., Yasui K., Hirai T. et al. Therapeutic results for hepatic metastases of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy: analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions. *Dis. Colon. Rect.* 2003; 46: 22—31.
- Tomlinson J.S., Jarnagin W.R., DeMatteo R.P. et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (29): 4575—80.
- Yan B., Clingan Ph., Morris D. Hepatic cryotherapy and regional chemotherapy with or without resection for liver metastases from colorectal carcinoma. How many are too many? *Am. Cancer Soc.*; 2003.
- Adams R.B., Haller D.G., Roh M.S. Improving respectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann. Surg. Oncol.* 2006; 13: 1271—80.
- Cioni D., Bartolozzi C., eds. *Focal liver lesions detection, characterization, ablation.* Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag; 2005.
- Malafosse R., Penna C., Sa Cunha A., Nordlinger B. Surgical management of hepatic metastases from colorectal malignancies. *Ann. Oncol.* 2001; 12 (7): 887—94.
- Adam R., Hagopian E.J., Linhares M. et al. A comparison of percutaneous cryosurgery and percutaneous radiofrequency for unresectable hepatic malignancies. *Arch. Surg.* 2002; 137: 1332—9.
- Colucci G., Gebbia V., Paoletti G. et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (22): 4866—75.
- Van Cutsem E., Taberner J., Lakomy R. et al. Intravenous (IV) aflibercept versus placebo in combination with irinotecan /5-FU (FOLFIRI) for second line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC): results of a multinational phase III trial (EFC 10262-VLOURE). *Ann. Oncol.* 2011; 22 (Suppl): 18.
- Zarate R., Rodriguez J. et al. Oxaliplatin irinotecan and capecitabine as first-line treatment metastatic colorectal cancer (mCRC): a dose-finding study and pharmacogenomics analysis. *Br. J. Cancer.* 2010; 102 (6): 987—94.
- Karoui M., Penna C., Amin-Hashem M. et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann. Surg.* 2006; 243: 1—7.
- Vauthey J.N., Pawlik T.M., Ribero D. et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (13): 2065—72.
- Gruenberger B., Scheithauer W., Tamandl D. et al. Effectiveness

of neoadjuvant chemotherapy including bevacizumab in patients with resectable colorectal cancer liver metastases. In: *Meeting Proceedings 43rd ASCO*. 2007; Abstr. 4060.

REFERENCES

- Boyle P., Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann. Oncol.* 2005; 16 (3): 481—8. doi: 10. 1093 /annonc/ mdi 098. Accessed 5.16.07.
- Davydov M.I., Aksel Ye.M. Statistics of malignant tumors for Russia and CIS countries. *Bulletin of N.N. Blokhin Cancer Research Center*. 2010. 21 (1): 59. (in Russian)
- Laweus D., Taylor I. Chemotherapy for colorectal cancer — an overview of current management for surgeons. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2005; 31 (9) 932—41.
- de Gramont A., Boni C., Navarro M. et al. Oxaliplatin leucovorin and fluorouracil in the adjuvant treatment of stage II and stage III colorectal cancer: efficacy results with a median follow-up of 4 years. In: *Gastrointestinal Cancer Symposium, 2005: Proceedings*. 2005: 167.
- Abdalla E.K., Adam R. et al. Improving respectability of hepatic colorectal metastases: Expert consensus statement. *Ann. Surg. Oncol.* 2006; 13 (10): 1271—80.
- Patyutko Yu.I. *Surgical treatment for malignant liver tumors. [Khirurgicheskoe lechenie zlokachestvennykh opukholey pecheni.]* Moscow: Prakticheskaya meditsina., 2005. (in Russian)
- Clavien P.A., Petrovsky H. et al. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 1545—59.
- Tournigand C., Andre T., Achille E. et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR study. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 229—37.
- Falcone A., Ricci S., Brunetti I. et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (13): 1670—6.
- Lievre A., Bachet J.B., Boige V. et al. KRAS mutation as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treatment with cetuximab. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 374—9.
- Nakamura S., Yokoi Y., Suzuki S. et al. Results of extensive surgery for liver metastases in colorectal carcinoma. *Br. J. Surg.* 1992; 79: 35—8.
- Zacharias T., Jaeck D., Oussoultzoglou E. et al. First and repeat resection of colorectal liver metastases in elderly patients. *Ann. Surg.* 2004; 240: 858—65.
- Fernandez F.G., Ritter J., Linehan D.C. et al. Effect of steato hepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pre-treatment on respectability of hepatic colorectal metastases. *J. Am. Coll. Surg.* 2005; 200: 845—53.
- Figueras J., Valls C., Rafecas A. et al. Resection rate and effect of postoperative chemotherapy on survival after surgery for colorectal liver metastases. *Br. J. Surg.* 2001; 88: 980—5.
- Bijelic L., Yan T.D., Sugarbaker P.H. Failure analysis of recurrent disease following complete cytoreduction and perioperative intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2007; 14 (8): 2281—8.
- Kato T., Yasui K., Hirai T. et al. *Therapeutic results for hepatic metastases of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy: analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institution.* *Dis. Colon. Rect.* 2003; 46: 22—31.
- Tomlinson J.S., Jarnagin W.R., DeMatteo R.P. et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (29): 4575—80.
- Yan B., Clingan Ph., Morris D. Hepatic cryotherapy and regional chemotherapy with or without resection for liver metastases from colorectal carcinoma. How many are too many? *Am. Cancer Soc.*; 2003.
- Adams R.B, Haller D.G., Roh M.S. Improving respectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann. Surg. Oncol.* 2006; 13: 1271—80.
- Cioni D., Bartolozzi C., eds. *Focal liver lesions detection, characterization, ablation.* Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag; 2005.
- Malafosse R., Penna C., Sa Cunha A., Nordlinger B. Surgical management of hepatic metastases from colorectal malignancies. *Ann. Oncol.* 2001; 12 (7): 887—94.
- Adam R., Hagopian E.J., Linhares M. et al. A comparison of percutaneous cryosurgery and percutaneous radiofrequency for unresectable hepatic malignancies. *Arch. Surg.* 2002; 137: 1332—9.
- Colucci G., Gebbia V., Paoletti G. et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (22): 4866—75.
- Van Cutsem E., Taberner J., Lakomy R. et al. Intravenous (IV) aflibercept versus placebo in combination with irinotecan /5-FU (FOLFIRI) for second line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC): results of a multinational phase III trail (EFC 10262-VLOURE). *Ann. Oncol.* 2011; 22 (Suppl): 18.
- Zarate R., Rodriguez J. et al. Oxaliplatin irinotecan and capecitabine as first-line treatment metastatic colorectal cancer(mCRC): a dose-finding study and pharmacogenomics analysis. *Br. J. Cancer*. 2010; 102 (6): 987—94.
- Karoui M., Penna C., Amin-Hashem M. et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann. Surg.* 2006; 243: 1—7.
- Vauthey J.N., Pawlik T.M., Ribero D. et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (13): 2065—72.
- Gruenberger B, Scheithauer W., Tamandl D. et al. Effectiveness of neoadjuvant chemotherapy including bevacizumab in patients with resectable colorectal cancer liver metastases. In: *Meeting Proceedings 43rd ASCO*. 2007; Abstr. 4060.

Поступила 15.12.13
Received 15.12.13