

**Материал и методы.** Исследованы 237 операционных материалов НМКРЛ, средний возраст больных 59 лет, 203 мужчины и 34 женщины. Патогистологическая характеристика опухолей определена согласно классификации TNM 7-го пересмотра. Иммуногистохимическим методом определяли p53 (клон DO-7), bcl-2 (клон 124) и baх (клон SP47) в автоматическом стейнере Ventana XT. В каждом случае исследовали 1000 клеток в 5–7 полях зрения при увеличении в 400 раз. Определяли индекс метки – количество положительно окрашенных клеток от общего количества подсчитанных клеток в процентах. Индекс метки p53, bcl2, baх более 10% считался положительной экспрессией (+) антигена в опухоли, менее 10% – отрицательной экспрессией (-). Статистический анализ проведен в программе STATISTICA 6.0. При проверке статистических гипотез применяли двусторонний точный критерий Фишера для таблиц 2×2, коэффициент корреляции рангов Спирмена. Определяли общую скорректированную выживаемость больных за 5-летний период после операции, использовали метод Каплана–Мейера, регрессионную модель Кокса. Достоверность оценивали при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** При анализе уровня экспрессии p53, bcl-2 и baх в зависимости от морфологических параметров НМКРЛ корреляции между ними не обнаружено ( $p < 0,3$ ). Найдено статистически значимое увеличение количества случаев с +p53 при плоскоклеточном раке по сравнению с аденокарциномой ( $p < 0,05$ ). Отмечается значимое увеличение +bcl-2 в группе опухолей без поражения лимфатических узлов по сравнению с опухолями с наличием лимфогенных метастазов ( $p < 0,05$ ), при НМКРЛ I стадии по сравнению с НМКРЛ II–III стадии ( $p < 0,01$ ), а также при плоскоклеточном раке по сравнению с аденокарциномой ( $p < 0,05$ ). Количество случаев с +baх значимо выше при аденокарциноме по сравнению с плоскоклеточным раком ( $p < 0,05$ ). При НМКРЛ гистогенез имел слабую корреляцию с p53 ( $r = 0,15$ ;  $p < 0,05$ ), bcl-2 ( $r = 0,15$ ;  $p < 0,05$ ) и baх ( $r = 0,16$ ;  $p < 0,01$ ), показатель N и стадия процесса – с bcl-2 ( $r = 0,15$ ;  $p < 0,05$  и  $r = 0,18$ ;  $p < 0,01$ ).

Общая 5-летняя скорректированная выживаемость больных НМКРЛ составила  $40,4 \pm 3,5\%$ . Показатели выживаемости больных НМКРЛ имели статистически значимые различия в зависимости от экспрессии p53 ( $p = 0,03$ ) и bcl-2 ( $p = 0,004$ ). Отдаленная выживаемость при +baх имела тенденцию к снижению, однако отличия не значимы. При анализе взаимосвязи уровня отдаленных результатов лечения больных НМКРЛ и коэкспрессии антигенов выявлено, что показатели 5-летней выживаемости уменьшались в ряду иммунофенотипов опухоли: 1) -p53/+bcl-2, -p53/-bcl-2, +p53/+bcl-2 и +p53/-bcl-2; 2) -p53/-baх, -p53/+baх, +p53/-baх и +p53/+baх; 3) +bcl-2/-baх, +bcl-2/+baх, -bcl-2/-baх и -bcl-2/+baх. При анализе парной коэкспрессии p53 и bcl-2 статистически значимые различия показателей выживаемости больных получены только для иммунофенотипа -p53/+bcl-2 ( $p < 0,001$ ). При анализе парной коэкспрессии p53 и baх больные с иммунофенотипом +p53/+baх имели наихудший 5-летний показатель; отличия значимы по сравнению с иммунофенотипами -p53/-baх и -p53/+baх ( $p < 0,05$ ). При анализе парной коэкспрессии bcl-2 и baх отмечается тенденция к снижению выживаемости при +baх

в опухолях с +bcl-2 или -bcl-2 иммунофенотипом.

При проведении однофакторного регрессионного анализа с выживаемостью больных НМКРЛ были связаны экспрессия p53 ( $\chi^2 = 4,6$ ,  $\beta = 0,38$ , стандартная ошибка 0,18,  $p = 0,03$ ) и экспрессия bcl-2 ( $\chi^2 = 8,5$ ,  $\beta = 0,75$ , стандартная ошибка 0,28,  $p = 0,008$ ). Показатель N, наибольший размер опухоли, дифференцировка имели независимую взаимосвязь с выживаемостью больных НМКРЛ при многофакторном регрессионном анализе ( $\chi^2 = 95,5$ ;  $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Отмечается взаимосвязь экспрессии p53, bcl-2 и baх с некоторыми клинико-морфологическими параметрами НМКРЛ. Выживаемость больных НМКРЛ взаимосвязана с экспрессией p53, bcl-2 и не зависит от экспрессии baх. Выживаемость больных НМКРЛ взаимосвязана также с взаимным содержанием bcl-2, p53 и baх: продолжительнее при иммунофенотипе -p53/+bcl-2, короче при иммунофенотипе +p53/+baх. При однофакторном регрессионном анализе bcl-2 и p53 являлись факторами прогноза. Многофакторный регрессионный анализ не выявил взаимосвязи bcl-2, p53 и baх с прогнозом НМКРЛ.

*Лазарев А.Ф.<sup>1</sup>, Мамонтов К.Г.<sup>1</sup>, Котельников А.Г.<sup>2</sup>, Лубенников В.А.<sup>1</sup>, Хайс С.Л.<sup>1</sup>, Балугева Н.В.<sup>1</sup>, Лазарев С.А.<sup>1</sup>*

## ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ

<sup>1</sup>Алтайский филиал ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина», г. Барнаул, Россия; <sup>2</sup>ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина», г. Москва, Россия

Большинство больных с метастазами колоректального рака в печени имеют множественные биллобарные метастазы, размеры метастаза более 5 см, что сокращает возможности резекционной хирургии. Как правило, таким больным назначается длительная химиотерапия. После 4–6 мес лечения большинство больных переводят на менее интенсивную, так называемую поддерживающую терапию. Результаты такого лечения не могут считаться удовлетворительными, поскольку едва достижима 3-летняя выживаемость. Достоверно лучшие результаты общей выживаемости наблюдаются у пациентов, получавших послеоперационную химиотерапию, поэтому комбинированное лечение признается современным стандартом лечения. Больные с неблагоприятным прогнозом составляют наиболее многочисленную группу, которая подвергается исключительно системной химиотерапии, даже когда метастазы представляются изначально резектабельными. Стратегия лечения операбельных пациентов с неблагоприятными факторами прогноза не разработана и является объектом изучения с точки зрения как выработки показаний к хирургическому лечению, так и определения роли периперационной химиотерапии.

**Цель исследования** – улучшение результатов лечения больных с резектабельными метастазами

колоректального рака в печени с неблагоприятным прогнозом.

**Материал и методы.** Рассматривается 437 больных с метастазами колоректального рака в печени с неблагоприятным прогнозом. Комбинированное лечение проведено 339 (78%) больным: адьювантная системная химиотерапия – 163, периоперационная системная – 54, периоперационная регионарная – 122 больным. Хирургическое лечение проведено 66 (15%) больным. Отдельно рассмотрена группа из 32 (7%) пациентов с резектабельными метастазами, которым проводилась только системная химиотерапия. Все резекции печени в силу значительного поражения печени носили исключительно обширный характер.

**Результаты.** Стандартная правосторонняя или левосторонняя гемигепатэктомия выполнена 189 (47%) пациентам. Гемигепатэктомия с резекцией контралатеральной доли печени – 87 (21%) больным. Расширенная правосторонняя или расширенная левосторонняя гемигепатэктомия, включая расширенную гемигепатэктомию с резекцией оставшейся части печени – 21%. Объективный эффект достигнут у 11 (20%) пациентов в группе дооперационной системной химиотерапии, в группе регионарной химиотерапии без бевацизумаба – у 33 (44%), различия статистически достоверны ( $p=0,02$ ). Добавление к лечению бевацизумаба в подгруппе регионарной химиотерапии увеличивает частоту эффекта до 64%, что статистически достоверно выше частоты эффекта в группе дооперационной системной химиотерапии ( $p=0,001$ ). Наибольшая частота объективного эффекта отмечена при размерах метастазов менее 5 см в группе дооперационной регионарной химиотерапии с бевацизумабом – 73%, что достоверно превосходит эффективность дооперационной системной и регионарной химиотерапии без бевацизумаба. Летальность среди оперированных 4%. Уровень осложнений 56%. Послеоперационная летальность и осложнения в сравниваемых группах статистически не различались. Объем интраоперационной кровопотери в сравниваемых группах статистически достоверно не различался. Общая 5-летняя выживаемость после комбинированного лечения с адьювантной химиотерапией – 26 ± 4%, медиана 32 мес, что достоверно превосходит показатели 5-летней выживаемости после хирургического лечения (17 ± 5%), медиана 15 мес, лекарственного лечения (5-летняя выживаемость не достигнута, медиана 14 мес), комбинированного лечения с периоперационной системной химиотерапией (13 ± 5%), медиана 15 мес, статистически недостоверно превосходит 5-летнюю выживаемость после комбинированного лечения с периоперационной регионарной химиотерапией (20 ± 5%), медиана 33 мес. При многофакторном анализе выявлено 4 независимых фактора, которые достоверно оказывают влияние на общую выживаемость: множественные метастазы ( $p=0,004$ ), билобарное поражение печени ( $p=0,04$ ), размер наибольшего метастаза более 5 см ( $p=0,001$ ), наличие внепеченочных метастазов ( $p=0,03$ ).

Общая 5-летняя выживаемость в группах комбинированного лечения с множественными метастазами в печени: 35 ± 4%, медиана 29 мес, что статистически достоверно превосходит показатели 5-летней выживаемости больных после хирургического лечения ( $p = 0,0005$ ) и системной химиотерапии операбельных больных ( $p = 0,00005$ ).

Общая 5-летняя выживаемость с билобарным поражением печени в группах комбинированного лечения статистически достоверно превосходит показатели 5-летней выживаемости после хирургического лечения ( $p = 0,000001$ ) и системной химиотерапии операбельных больных ( $p = 0,00008$ ).

Показатели общей 5-летней выживаемости в группах комбинированного лечения с наибольшим размером метастаза более 4 см: 19 ± 3%, медиана 29 мес, достоверно превосходят показатели 5-летней выживаемости при наибольшем размере метастаза более 4 см после хирургического лечения ( $p = 0,00008$ ) и системной химиотерапии ( $p = 0,00014$ ).

Показатели 5-летней выживаемости в группах комбинированного лечения при наличии внепеченочных метастазов составили: 10 ± 5%, медиана 29 мес, что статистически достоверно не отличается от показателей 5-летней выживаемости после хирургического лечения ( $p = 0,16$ ).

**Заключение.** При резектабельных метастазах колоректального рака в печени с неблагоприятным прогнозом показано комбинированное лечение с адьювантной системной химиотерапией. При исходно нерезектабельных метастазах в печени в отсутствие внепеченочных проявлений заболевания лечение следует начинать с регионарной химио- и биотерапии. При исходно нерезектабельных метастазах с внепеченочными проявлениями заболевания лечение должно начинаться с системной химиотерапии.

*Лазарев А.Ф., Мамонтов К.Г., Лубенников В.А., Балужева Н.В., Хайс С.Л., Миклин А.О., Никитин М.К., Перфильев В.М.*

## ОБШИРНЫЕ РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ С ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ ПО ПОВОДУ МЕТАСТАЗОВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА С ВЫСОКИМ РИСКОМ МАССИВНОЙ КРОВОПОТЕРИ

Алтайский филиал ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина», г. Барнаул, Россия

Операции на печени могут сопровождаться массивной интраоперационной кровопотерей. В период становления хирургической гепатологии отмечалась высокая интраоперационная кровопотеря. Незнание анатомических особенностей печени, неразработанность методов и способов выделения сосудисто-секреторных ножек удаляемых частей печени являлись основной причиной столь грозных осложнений. Анатомическая резекция печени, основанная на знании анатомии, стала общепринятой. В настоящее время с внедрением в хирургическую гепатологию новых технологий, улучшением техники операций удалось значительно снизить объем интраоперационной кровопотери.

**Цель исследования** – создание клинических рекомендаций по предупреждению и коррекции кровопотери при операциях на печени. Авторы определяют возможность применения той или иной стратегии в зависимости от этапа операции.

**Материал и методы.** В исследовании участво-