

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ
Н.Н. ПЕТРОВА

На правах рукописи

ГОРЧАКОВ СЕРГЕЙ ВАСИЛЬЕВИЧ

ОЦЕНКА КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ
РАКОМ С МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНЬ

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

14.01.12 - онкология

14.01.17 – хирургия

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

ПРАВОСУДОВ Игорь Витальевич

доктор медицинских наук, профессор

ВАСИЛЬЕВ Сергей Васильевич

Санкт – Петербург

2017

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВБП - выживаемость без прогрессирования

ДИ – доверительный интервал

КРР – колоректальный рак

КТ – спиральная компьютерная томография

ЛС – лекарственные средства

мКРР – метастатический колоректальный рак

МРТ – магнитно-резонансная терапия

ОШ – отношение шансов

ПХТ – полихимиотерапия

РОД - разовая очаговая доза

РЧА - радиочастотная абляция

РЭА – раково-эмбриональный антиген

СКТ – спиральная компьютерная томография

СОД - суммарная очаговая доза

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФКС - фиброколоноскопия

ХТ – химиотерапия

ЦРО - циторедуктивная операция

РВЕ - эмболизация воротной вены

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ С МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНЬ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
1.1 Колоректальный рак: заболеваемость, прогноз и летальность.....	13
1.2 Современные подходы к лечению больных колоректальным раком с метастазами в печень.....	16
1.2.1 Общие принципы хирургического лечения больных колоректальным с метастазами в печень.....	16
1.2.2 Лечение больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печень.....	18
1.2.3 Выбор метода резекции печени у больных метастатическим колоректальным раком.....	25
1.3 Особенности химиотерапии у больных колоректальным раком с метастазами в печень.....	29
1.3.1 Предоперационная химиотерапия и хирургическое лечение больных колоректальным раком с резектабельными метастазами в печень.....	29
1.3.2 Современная индукционная химиотерапия у больных колоректальным раком с нерезектабельными метастазами в печень.....	35
1.4. Факторы прогноза выживаемости, развития рецидивов и эффективности лечения у больных колоректальным раком с метастазами в печень.....	40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	45
2.1 Организация (дизайн) работы.....	45
2.2 Характеристика больных.....	46
2.3 Методы исследования.....	50

2.4 Статистическая обработка данных.....	55
ГЛАВА 3. ВАРИАНТЫ ЛЕЧЕНИЯ И ЕГО НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ С МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНЬ.....	57
3.1 Варианты лечения больных колоректальным раком с метастазами в печень.....	57
3.2 Клиническая характеристика больных колоректальным раком с метастазами в печень в зависимости от проведенного метода лечения.....	61
3.3 Распределение больных колоректальным раком с метастазами в печень по видам выполненных хирургических вмешательств.....	71
3.4 Длительность операций и объем кровопотери при хирургическом лечении больных колоректальным раком с метастазами в печень.....	73
3.5 Частота осложнений и летальность у больных колоректальным раком с метастазами в печень после хирургического лечения.....	75
3.6 Длительность стационарного лечения больных колоректальным раком с метастазами в печень.....	78
ГЛАВА 4. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ С МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНИ.....	83
4.1 Факторы прогноза заболевания и эффективности лечения при колоректальном раке с метастазами в печень.....	83
4.2 Выживаемость больных колоректальным раком с метастазами в печень при различных видах лечения.....	86
4.3 Сравнительная оценка выживаемости больных колоректальным раком с метастазами в печень после циторедуктивных операций.....	89
4.4 Качество жизни больных колоректальным раком с метастазами в печень после хирургического лечения.....	95

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	97
ВЫВОДЫ.....	112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	115
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	143

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. В мире ежегодно выявляется около 1 миллиона новых случаев колоректального рака (КРР) и регистрируется 540 тысяч летальных исходов вследствие этого заболевания. В экономически развитых странах в структуре онкозаболеваемости доля КРР варьирует от 9 до 14%. Наиболее высокие уровни заболеваемости КРР и смертности от него регистрируются в США, Великобритании, Германии. В регионах с исходно низким уровнем заболеваемости КРР, например, таких как Япония, отмечается высокий темп ее прироста [Komeda K. et al., 2015; Lee H. et al., 2015].

В последние годы увеличивалась заболеваемость КРР и в Российской Федерации [Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2011], так в структуре общей онкологической заболеваемости КРР находится на 4 и 5 месте (соответственно 5,6% для ободочной и 5,3% - для прямой кишки). В течение первого года с момента постановки диагноза КРР смертность составляет 33,1% (ободочная кишка) и 25,2% (прямая кишка) [Мерабишвили В.М., 2006; Патютко Ю.И. и др., 2011; Секачева М.И. и др., 2012].

У 25-50% больных при выявлении КРР обнаруживаются отдаленные метастазы, из них в 40-50% случаях метастазы локализуются в печени [Аксель Е.М. и др., 2001; Алиев В.А. и др., 2013; Arita J. et al., 2015].

Ряд авторов отмечают, что около 50% больных, которые ранее были оперированы радикально по поводу КРР, в дальнейшем умирают от отдаленных метастазов, поражающих преимущественно печень, отдаленные группы лимфатических узлов (мезентериальные, ретропанкреатические, парааортальные), брюшину, легкие, головной мозг, кости, яичники, сальник, надпочечники [Verru T. et al., 2015; Sawyers C.L. et al., 2013].

По данным разных авторов, у 14-54% больных КРР, встречаются изолированные метастазы в печень, из них в у 30% пациентов, выявляется поражение обеих долей печени. Без лечения продолжительность жизни

больных КРР с метастазами в печень составляет не более 7-11 месяцев [Зорина Е.Ю., Орлова Р.В., 2014; Babawale S.N. et al., 2015; Dave R.V. et al., 2015].

Часть авторов рекомендует при КРР IV стадии выполнять паллиативные операции (удаление первичной опухоли с оставлением отдаленных метастазов) или симптоматические операции (формирование колостомы или обходного кишечного анастомоза), однако прогноз для этих больных остается неблагоприятным – продолжительность их жизни в среднем составляет от 4,5 до 12 месяцев [Одарюк Т.С., 2005]. Для пациентов с диссеминированными формами онкологических заболеваний приоритетным методом лечения является системная противоопухолевая терапия. Однако, при использовании принятых в настоящее время схем химиотерапии (XELOX, FOLFOX, FOLFIRI) в лечении больных КРР с метастазами в печень, медиана выживаемости этих пациентов не превышает 20 месяцев.

Выше изложенное свидетельствует о необходимости совершенствования специализированной помощи данной категории больных. В этом аспекте перспективным представляется рассмотрение новых возможностей использования не только лекарственных и лучевых, но и хирургических методов лечения больных с мКРР, а также их сочетание.

Степень разработанности темы. Хирургическое лечение больных мКРР стало привлекать внимание исследователей, так как позволяет, увеличить 5-летнюю выживаемость до 45%, а использование комплексных методов лечения (хирургического, химиотерапии и лучевая терапия) позволяют повысить уровень этого показателя до 50%. Однако о необходимости хирургического удаления метастазов КРР в печени и в настоящее время нет единого мнения, так как резектабельность их у данной категории больных невысока [Алиев В.А. и др., 2013].

Нехирургические методы лечения, такие как системная химиотерапия, технологии местно-направленного воздействия (регионарная химиотерапия, химиоэмболизация, радиоэмболизация, лучевая терапия, фотодинамическая терапия, радиочастотная абляция, криодеструкция) применяются у 80% пациентов КРР с метастазами в печень [Долгушин Б.И. и др., 2007; Куо I.M. et al., 2015; Margonis G.A. et al., 2015].

Сегодня важным направлением в исследованиях, посвященных совершенствованию лечения больных КРР с метастазами в печень является определение факторов, в той или иной мере влияющих на прогноз течения заболевания и результаты проведенного лечения. Эти данные в свою очередь позволяют отбирать пациентов, которым может быть, наиболее эффективно, использован определенный метод лечения [Давыдов М.И. и др., 2014; Подлужный А.Н. и др., 2011; Babawale S.N. et al., 2015]. Большинство исследователей к таким факторам прогноза относят: возраст, пол, общее состояние пациента, длительность безрецидивного периода, количество метастатических узлов, их локализацию (моно- или билобарное поражение), размеры метастатических узлов, наличие вторичного лимфогенного метастазирования, уровни раково-эмбрионального антигена (РЭА) до и после операции, фактора роста эндотелия, активность тимидилат синтетазы в удаленных препаратах [Куо I.M. et al., 2015; Park J.W. et al., 2013; Wei Zhang, Tianqiang Song, 2014].

В то же время сведения об эффективности различных методов лечения больных КРР с метастазами в печень не систематизированы, до настоящего времени отсутствуют стандартные подходы к ведению рассматриваемой категории пациентов, в частности при множественных билобарных поражениях печени. Дискутируется последовательность выполнения лечебных мероприятий, определение метода воздействия на метастатически пораженную печень, тактика в отношении первичной опухоли при метастатическом колоректальном раке, выбор лекарственных средств (ЛС) и особенности комбинированного применения препаратов и хирургического

лечения. Все это диктует необходимость проведения исследований с целью оценки эффективности и целесообразности применения различных подходов к хирургическому лечению больных КРР с метастазами в печень и свидетельствует о высокой актуальности темы исследования.

Цель работы: повышение эффективности лечения больных колоректальным раком с метастазами в печень путем разработки индивидуальных схем комплексного лечения данной категории больных.

Задачи исследования:

1. Выполнить сравнительную оценку показателей выживаемости больных КРР с метастазами в печень при проведении различных вариантов лечения.
2. Изучить непосредственные результаты различных видов хирургического лечения больных КРР с метастазами в печень.
3. Определить прогностические факторы, оказывающие влияния на выживаемость больных КРР с метастазами в печень.
4. Оценить качество жизни больных КРР с метастазами в печень в отдаленном периоде после хирургического лечения.

Научная новизна исследования.

Доказана, что эффективность и целесообразность циторедуктивных операций у больных КРР с метастазами в печень, зависит от факторов прогноза заболевания и эффективности проведенного лечения.

Показано, что выполнение циторедуктивных операций приводит не только к увеличению выживаемости данной категории больных, но и сопровождается долговременным повышением качества жизни.

Подтверждена необходимость проведения послеоперационной противоопухолевой терапии больным КРР с метастазами в печень.

Приведены новые данные, характеризующие факторы прогноза клинической эффективности циторедуктивного лечения больных колоректальным раком с метастазами в печень. Показано, что в качестве таковых следует рассматривать удаление метастазов в печени в объеме R0, количество метастазов, наличие билобарного поражения, дифференцировку опухоли, локализацию первичной опухоли и возраст больного.

Теоретическая и практическая значимость работы.

На основании полученных в ходе исследования результатов обоснована необходимость отбора группы больных КРР с метастазами в печень, подлежащих хирургическому лечению с учетом ряда прогностических факторов.

Результаты исследования доказывают преимущества активной хирургической тактики у больных с солитарными (1) и единичными (2-3) метастазами колоректального рака в печень.

Продемонстрирована необходимость проведения полихимиотерапии после хирургического лечения больных КРР с метастазами в печень.

Полученные в исследовании данные имеют непосредственное практическое значение, позволяя усовершенствовать современную стратегию лечения колоректального рака с метастазами в печень.

Результаты исследования позволяют уточнить показания к выполнению циторедуктивных операций различного объема с учетом основных факторов прогноза.

Положения, выносимые на защиту:

1. Выполнение циторедуктивных операций больным колоректальным раком с метастазами в печень способствует увеличению их средней выживаемости, по сравнению с пациентами, которым выполняются паллиативные оперативные вмешательства, только полихимиотерапия, симптоматическая терапия.

2. Выполнение циторедуктивных операций больным колоректальным раком с метастазами в печень способствует повышению качества их жизни, по сравнению с пациентами, которым выполняются паллиативные оперативные вмешательства.

3. Циторедуктивная операция в полном объеме должна рассматриваться, как первый этап комплексного лечения больных колоректальным раком с солитарным или единичными метастазами в печень.

4. Значимыми прогностическими факторами в группе больных КРР с метастазами в печень, являются количество метастазов, наличие билобарного поражения и резекции печени в объеме R0. Необходимо учитывать эти факторы при выработке тактики лечения и дальнейшего наблюдения данной группы пациентов.

Внедрение в практику

Результаты настоящего исследования используются при определении лечебной тактики у больных КРР с метастазами в печень в Городской многопрофильной больнице № 2, городском колопроктологическом центре на базе Городской больницы № 9 и НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова.

Полученные результаты используются при подготовке студентов, врачей-интернов, клинических ординаторов и аспирантов на кафедре хирургических болезней стоматологического факультета Первого СПб Государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова и на кафедрах госпитальной хирургии и онкологии медицинского факультета СПб Государственного университета.

Апробация работы

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на II Всероссийском съезде колопроктологов (Уфа, 2007), I Международной конференции по торакоабдоминальной хирургии, посвященной 100-летию со дня рождения Б.В. Петровского (Москва, 2008), XII Европейском конгрессе

колопроктологов (Москва, 2008), Всероссийской конференции «Мультидисциплинарный подход в лечении колоректального рака» (Казань, 2015 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 3 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования РФ для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Личное участие автора в получении результатов

Автором лично выполнено планирование исследования, проведен ретроспективный анализ результатов обследования и лечения 268 больных колоректальным раком с метастазами в печень. Автор владеет большинством описанных оперативных вмешательств, освоил методы, применяемые для получения и оценки результатов, выполнил сравнительное исследование данных основных клинических, инструментальных и лабораторных исследований. Автором лично выполнены анализ, статистическая обработка и описание материала.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 145 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 2 главы результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 26 таблицами и 13 рисунками. Указатель использованной литературы содержит 255 библиографических источников, в том числе 38 отечественных и 217 иностранных публикаций.

ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ С МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНЬ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Колоректальный рак: общие сведения о заболеваемости, прогнозе и летальности

В настоящее время одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний в развитых странах является колоректальный рак. КРР являлся вторым по распространенности раком у женщин (9,2%) после рака молочной железы и третьим - у мужчин (10,0%) после рака легких и рака предстательной железы в структуре онкологической заболеваемости в 2012 г. [Чиссов В.И. и др., 2013]. В 2012 г. в мире выявлено 1,36 млн. новых случаев КРР (данные международного агентства по изучению рака (IARC) совместно с ВОЗ). КРР занимает 3 место в структуре смертности от онкологических заболеваний, так в 2012 г. в мире погибло 693 000 больных КРР.

В России с 2004 по 2009г. прирост абсолютного числа заболевших КРР составил 21,3% [Алиев В.А. и др., 2012]. В 2011 г. в России зарегистрировано 59 500 новых случаев КРР. В России КРР занимает третье место (11,4%) в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями и находится на втором месте (13,1%) в структуре смертности от онкологических заболеваний [Чиссов В.И. и др., 2013]. В США КРР является третьим по распространенности раком, где от него ежегодно умирает около 50000 человек [Sawyers C.L. et al., 2013; Siegel R., 2011; 2013].

По данным разных авторов в общей сложности 15-30% больных КРР на момент постановки диагноза уже имеют отдаленные метастазы, из них у 25-60% обнаруживаются метастазы в печени [Ветшев П.С. и др., 2005]. В большинстве случаев рак ободочной и прямой кишок проявляется целым рядом симптомов, но, несмотря на это до 80% больных поступают в

стационары с III или IV стадиями заболевания, а из числа оперированных пациентов у каждого 3-го диагностируют отдаленные метастазы [Чисов В.И., Старинский В.В., 2006]. Более 50 % больных КРР поступают в лечебные профилактические учреждения с осложнениями опухолевого процесса, такими как кишечная непроходимость, кровотечение из опухоли, перфорация опухоли) [Алиев И.И. и др., 2009].

Наиболее часто встречающейся локализацией отдаленных метастазов при КРР является печень, что обусловлено ее анатомо-физиологическими особенностями. Метастазирование происходит по системе воротной вены, обеспечивающей перенос опухолевых эмболов прямым путем в капиллярную сеть печени, которая при данном типе метастазирования служит первым фильтром [Kishi Y. et al., 2009].

В отделении онкопроктологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН в 2007 г. проведено исследование среди больных КРР, где синхронное метастатическое поражение печени было диагностировано у 75% пациентов. Метастазирование в другие органы регистрировалось реже: в легкие – у 9,7% больных, поражение забрюшинных лимфатических узлов – у 6,8%, канцероматоз брюшины – у 5,9% пациентов. У больных КРР с метастазами в печень в 25% случаев диагностировано метастатическое поражение других органов [Барсуков Ю.А. и др., 2007].

За последние 10-15 лет результаты лечения больных КРР с метастазами в печень улучшились, это связано с разработкой и внедрением новых схем химиотерапии, позволяющих перевести часть пациентов с первично нерезектабельными метастазами в кандидаты на хирургическое лечение [Алиев И.И. и др., 2009; Самотья Е.Е., 2006; Kopetz S. Et al., 2009; 2010].

Онкологи оценивая прогноз для больных метастатическим КРР, выделяют факторы, влияющих на продолжительность их жизни, к которым относят: стадию первичной опухоли, интервал между временем выявления первичной опухоли и появлением метастазов, количество метастатических

узлов и их локализацию, объем выполняемой операции, расстояние от края резекции до опухоли и другие [Бердов Б.А., Почуев Т.П., 2008].

При определении тактики послеоперационного лечения и оценке прогноза выживаемости используют символ R (residual tumor), который соответствует визуализации остаточной опухоли после выполнения циторедуктивной операции (ЦРО) (R0 – остаточная опухоль не обнаружена; R1 – выявлены микроскопические остатки опухоли, R2 - макроскопически определяемая остаточная опухоль) [Koch M. et al., 2005; Worthley D.L. et al., 2007].

Продолжительность жизни больных КРР с синхронными метастазами в печени без специфического лечения в среднем составляет 4,5 месяца, а при метасинхронном метастазировании – менее 1 года с момента установления диагноза [Wittekind C. et al., 2009].

Ряд авторов считает, что лечение больных КРР с отдаленными метастазами должно быть комплексным, включающим хирургический метод, химиотерапию (ХТ), иммунотерапию. По их мнению, в настоящее время, метод лечения должен определяться в зависимости от общего состояния больного, клинического течения первичной опухоли, ее гистологической характеристики, размеров, анатомической локализации первичной опухоли и отдаленных метастазов, взаимосвязи опухоли с соседними органами, количества опухолевых узлов в паренхиме печени, а также количества пораженных метастазами органов [Kniijn N. et al., 2013]. Однако, до сих пор не определены четкие критерии отбора больных КРР с метастазами в печень для циторедуктивных операций и не выработаны рекомендации по комплексным программам лечения больных КРР с метастазами в печень.

1.2 Современные подходы к лечению больных колоректальным раком с метастазами в печень

1.2.1 Общие принципы хирургического лечения больных КРР с метастазами в печень

В конце XX века при метастатическом КРР хирургические вмешательства имели симптоматическую направленность и, как правило, в 80% случаев выполнялось формирование обходных межкишечных анастомозов или разгрузочных колостом [Кныш В.И., 1997; Савина И.А. и др., 2003]. Из лекарственных средств (ЛС) при метастатическом КРР в течение длительного времени применялись препараты из группы фторпроизводных пиримидина – 5-фторурацил (5-ФУ), вошедший в практику еще в 60-е гг. прошлого века, и его производные (тегафур, капецитабин). Добавление же к этим ЛС фолината кальция (лейковорина) увеличило их эффективность [Lieberman D., 2010].

Отношение к больным КРР с метастазами в печень изменилось, в последних 10–15 лет, это стало возможным благодаря, с одной стороны, прогрессу хирургического лечения метастатических поражений печени, с другой - появлению новых ЛС [Валиев А.А. и др., 2005; Leporrier J. et al., 2006]. Арсенал препаратов для лечения метастатического КРР (мКРР) в начале XXI века значительно расширился. В основном используются 2 группы ЛС:

- производные платины 3-го поколения – оксалиплатин;
- полусинтетический водорастворимый дериват камптотецина - иринотекан, относящийся по механизму действия к ингибиторам топоизомеразы I [Переводчикова Н.И., 2000]. В лечении метастатического КРР стали использоваться различные комбинации этих препаратов (схемы FOLFOX, XELOX, FOLFIRI), а также появились таргетные препараты:

цетуксимаб, бевацизумаб, панитумумаб [Pulitano C. et al., 2011; Wicherts D. et al., 2011].

Выполнение резекции печени у больных КРР с метастазами в печень в настоящее время признано целесообразным, однако остается ряд нерешенных вопросов: начинать ли лечение этих больных с химиотерапии или хирургического лечения? При решении о проведении хирургического лечения, какую операцию выполнять? Каким должен быть объем циторедукции? Как необходимо выполнять хирургические вмешательства на первичных опухолях и на отдаленных метастазах: одновременно или в 2 этапа?

Некоторые специалисты в США и Европе стараются уменьшить количество оперативных вмешательств у больных КРР с метастазами в печень, объясняя это тем, что циторедуктивные операции обеспечивают минимальный паллиативный эффект, при этом увеличивают частоту послеоперационных осложнений и летальность [Aldrighetti L. et al., 2005; Muratore A. et al., 2007]. По мнению ряда авторов, жизнеугрожающие осложнения со стороны первичной опухоли, такие как обтурационная кишечная непроходимость, перфорация кишки, массивное кровотечение – встречаются не более, чем в 20% случаев, в то время как нерадикальное хирургическое лечение откладывает сроки начала проведения химиотерапии, которая является, на их взгляд, основным методом, позволяющим достоверно увеличить продолжительность жизни у больных мКРР [Воздвиженский М.О., Дудко С.М., 2012; Amit S.S. et al., 2007; Saltz L.B., Douillard J.Y., 2006]. Однако выживаемость больных мКРР при проведении только лекарственной терапии не превышает 18 месяцев [Naredi P., 2008; Tveit K.M. et al., 2012]. В настоящее время все больше специалистов поддерживают расширение показаний к удалению резектабельных метастазов в печень при резектабельной первичной опухоли [Секачева М.И. и др., 2012; Poston G., 2008; Tan M.C. et al., 2013]. Этому способствует появление новых данных, свидетельствующих в пользу того, что оперативные вмешательства, как на

первичной опухоли, так и на отдаленных метастазах, в рамках комплексного лечения мКРР, увеличивают продолжительность жизни данной категории пациентов, а также позволяют достигнуть 5-летней выживаемости больных при условии R0-резекций [Барсуков Ю.А. и др., 2011; Вашакмадзе Л.А. и др., 2005; Spolverato G. et al., 2013].

При наличии синхронных отдаленных метастазов большое прогностическое значение имеет также и местное распространение первичной опухоли. При большом местном распространении опухолевого процесса (T4), осложненном течении основного заболевания и наличии отдаленных метастазов часто возникает необходимость начинать лечение с оперативного вмешательства, при это остается открытым вопрос принципов так называемой рациональной циторедукции [Kanas G.P. et al., 2012]. В этих случаях по данным исследований, некоторых авторов показано, что выполнение ЦРО, как первого этапа комплексного лечения позволяет достичь 3-, 4- и даже 5-летней выживаемости больных мКРР. [Van Dijk T.H. et al., 2010].

1.2.2 Лечение больных КРР с синхронными метастазами в печень

Большинство исследователей в настоящее время склоняются к мнению, что резекция печени является методом выбора у больных КРР с метастазами в печень. У пациентов, подвергнутых резекции печени по поводу метастазов КРР, уровень 5-летней выживаемости в среднем составляет 25% [Воздвиженский М.О., Дудко С.М., 2012; Секачева М.И. и др., 2012; Arru M. et al. 2008; Vigani L. et al., 2008], а также имеются отдельные сообщения о том, что после хирургического удаления метастазов в печень общая 5-летняя выживаемость достигает 35–58% [Abdalla E.K. et al., 2006]. В то время как медиана выживаемости пациентов с метастазами КРР в печень не получавшими противоопухолевого лечения, составляет не более 12 месяцев [Goslin R. et al., 1982; Reissfelder C. et al., 2009].

Существуют различные подходы к лечению синхронных и метасинхронных метастазов КРР в печень, при этом важным аспектом является определение сроков хирургического вмешательства после их выявления. В Российской Федерации метасинхронными считаются метастазы, диагностированные в сроки 6 месяцев и более после выявления первичной опухоли [Воздвиженский М.О., Дудко С.М., 2012].

В лечении синхронных внутрипеченочных метастазов, наиболее перспективным направлением является выполнение циторедуктивных хирургических вмешательств, при которых одновременно осуществляется удаление, как первичной опухоли, так и метастазов в печени [Долгушин Б.И. и др., 2007].

В последние годы появились новые технологии, позволяющих осуществлять антиметастатическое воздействие, при этом сохранять целостность печени и снижать риск осложнений без ущерба качества жизни [Leone F. et al., 2012; Maithel S.K. et al., 2012]. Такие технологии применимы к той части пациентов, которым по тем или иным причинам не может быть выполнена радикальная резекция печени. В течение ряда лет в качестве альтернативы резекциям печени рассматривается применение абляционных методов [Jiao L.R. et al., 2005; Navarra G. et al., 2005].

Nabib N.A. et al. в 2002 г. предложили особую технику резекции печени при метастатическом ее поражении с использованием системы радиочастотной абляции с электродами Nabib 4х. Данный метод продемонстрировал безопасность и возможность его использования, не только при экономных, но при обширных резекциях печени. Авторами было показано, что при применении их методики результаты атипичных резекций печени сопоставимы анатомическими резекциями [Долгушин Б.И. и др., 2007]. Руководитель отделения хирургии печени и поджелудочной железы РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, профессор Ю.И. Патютко (2011), считает, что применение этого подхода технически упростило хирургическое вмешательство на печени, и это должно привести, к сокращению интра- и

послеоперационных осложнений, а также позволит увеличить количество оперативных вмешательств и оказать помощь большему числу пациентов.

Для проведения радиочастотной абляции (РЧА) предложен ряд устройств, при этом во всех системах заложен один и тот же принцип работы, и отличаются они только мощностью генератора, алгоритмом получения максимальной зоны коагуляции и иглами-электродами [Vavra P. et al., 2009; Vol Weber J.C. et al., 2002]. РЧА может выполняться чрескожно под УЗИ, КТ, МРТ контролем, а также под лапароскопическим контролем или через лапаротомный доступ [Niekel M. et al., 2010]. Открытый способ наиболее часто используется при синхронных метастазах во время резекции первичной опухоли [Pai M. et al., 2012; Tsim N. et al., 2011].

Радиочастотная абляция относится к относительно безопасным процедурам с относительно низким уровнем послеоперационных осложнений и летальности. Так, в 2003 г. Livraghi T. et al. наблюдали у 2320 пациентов, перенесших РЧА осложнения в 2,2% случаев и послеоперационную летальность в 0,3% случаев. Наиболее частыми осложнениями были внутрибрюшные кровотечения (0,5%), обсеменение опухолевыми клетками места вкола иглы (0,5%), печеночные абсцессы (0,25%), перфорация желудка или тонкой кишки (0,22%), гемоторакс (0,13%). По данным De Baere T. et al. (2003), в группе 312 пациентов, частота осложнений после РЧА составила 5,7%, послеоперационная летальность достигла 1,4%. Формирование печеночных абсцессов после РЧА является редким осложнением и наблюдается в основном у пациентов, ранее перенесших формирование билиодигестивных анастомозов. Риск развития данного осложнения у таких больных составляет 40-50% [Elias D. et al., 2006].

У всех пациентов включенных в эти исследования опухолевый процесс был признан нерезектабельным на основании общего состояния больного, низкого функционального резерва печени, билобарного поражения печени или близости метастазов к портальным структурам (печеночная артерия,

крупные желчные протоки, главный ствол воротной вены). Поводом для проведения рандомизированных исследований по сравнению результатов РЧА и резекции печени у больных КРР с метастазами в печень, стали сообщения некоторые авторов об удовлетворительных показателях выживаемости [Gillams A.R., Lees W.R., 2005; Oshowo A. et al., 2003].

Gillams A.R., Lees W.R. (2005), провели обследование 167 пациентов после РЧА и медиана выживаемости составила 32 месяца, а одно-, трех- и пятилетняя выживаемость составила 91%, 40% и 17% соответственно. Наилучшие показатели выживаемости были достигнуты среди пациентов, имевших менее 5 очагов поражения, размеры которых не превышали 5 см. Медиана выживаемости составила 38 мес., а 1-, 3- и 5-летняя выживаемость соответственно 99%, 58% и 30%. При этом авторы отмечают, что важнейшим аспектом является необходимость обеспечения адекватных границ резекции при опухолевом поражении.

Примерно у 30% пациентов после выполнения радиочастотной абляции метастатических очагов в печени наблюдается так называемый постабляционный синдром [Wah T.M. et al., 2005], который характеризуется гриппоподобным состоянием, лихорадкой и купируется симптоматической терапией. Пик клинических проявлений отмечается на 3 день и обычно заканчивается к 10 суткам. Более длительная лихорадка требует проведения мероприятий для исключения других ее причин.

Однако необходимо отметить, что, в то время как в ряде исследований были получены обнадеживающие результаты применения РЧА, данные других авторов, в частности, Abdalla E.K., Vauthey J.N. (2006) были менее оптимистичными. К настоящему времени поставлен под сомнение тот факт, что РЧА является адекватной альтернативой резекции печени [Abdalla E.K., Vauthey J.N., 2006]. Поэтому все больше авторов считают, что РЧА нельзя рассматривать как метод, равнозначный по результатам резекции печени, в связи с высокой частотой рецидивов в зоне локальной деструкции и

сравнительно низкими показателями 3- и 5-летней выживаемости после РЧА [Nathan H. et al., 2010].

Учитывая, что циторедуктивная операция остается лучшим методом лечения у больных КРР с метастазами в печень, в последние годы были пересмотрены критерии резектабельности у этой группы больных. Еще в 1986 г. Ekberg H. et al. было предложено несколько общих противопоказаний к выполнению резекции печени по поводу метастазов КРР: 4 или более метастазов; наличие внепеченочного распространения опухолевого процесса; большой размер метастазов (более 5 см); невозможность достигнуть негативного края резекции 1 см. Так же до недавнего времени традиционными критериями резектабельности считались следующие: наличие не более 3 метастазов, размер метастазов не более 5 см и негативный край резекции не менее 1 см.

Однако все эти положения были подвергнуты критике, одним из оснований был тот факт, что имеется лишь небольшая доля пациентов, подходящих под данные критерии резектабельности.

Кроме того, в большинстве исследований был использован только однофакторный анализ, который не учитывал конкурирующие факторы риска, оказывающие влияние на выживаемость пациентов. Системная химиотерапия и доступные дополнительные методы лечения, такие как радиочастотная абляция и эмболизация воротной вены (PVE), существенно изменили подходы к лечению этих пациентов. Тем не менее, до сих пор некоторые специалисты все еще используют старые показания для определения резектабельности у пациентов с метастазами КРР и не направляют потенциально операбельных пациентов на хирургическое лечение в специализированные онкологические учреждения [Имянитов Е.Н., 2005; Воздвиженский М.О., Дудко С.М., 2012].

Поскольку современные схемы химиотерапии позволяют в ряде случаев перевести нерезектабельный метастаз колоректального рака в печени в резектабельный были пересмотрены прежние критерии «резектабельности»

и доля резектабельных метастазов выросла с 10-15% до 20-30%, а общая 5-летняя выживаемость больных с мКРР увеличилась до 33% [Adam R. et al., 2004]. В связи с этим резекция печени у больных КРР с метастазами в печень стала методом выбора и производится всякий раз, когда имеется возможность ее выполнения. Но, несмотря на улучшение прогноза для этих больных, у большинства из них (до 75%) развивается прогрессирование заболевания [Nordlinger B. et al., 2008].

Одним из критериев резектабельности метастазов КРР в печени в настоящее время рассматривается отрицательный хирургический край резекции. Проведенные исследования показали, что если значение этого показателя менее 1 см, то это связано с существенно меньшей безрецидивной выживаемостью [Cady B. et al., 1996]. Во многих хирургических клиниках было принято «правило 1 см» - это тот минимальный край резекции, который необходимо получить во время операции, а если ожидаемый хирургический край менее 1 см, то это должно являться относительным или абсолютным противопоказанием к операции.

В исследовании Choti M.A. et al. (2002) было показано, что у больных, которые имели положительный микроскопический край резекции, медиана выживаемости составила только 24 месяца по сравнению с 46 месяцами у пациентов с отрицательным хирургическим краем резекции.

Сходные результаты были получены Altendorf-Hofmann A., Scheele J. (2003) у больных КРР с метастазами в печень перенесших R1 или R2 – резекции медиана выживаемости составила 14 месяцев, по сравнению с 44 месяцами у тех пациентов, которые подверглись R0 - резекции.

Но, несмотря на большое количество проведенных исследований, прогностическое значение клиничко-патологических факторов определения «резектабельности» в настоящее время представляется противоречивым. Стандартные факторы прогноза уже не могут использоваться для определения критериев резектабельности у больных с метастазами КРР в печень [Bennett J.J. et al., 2008].

Прогностическое значение клинико-патологических факторов определения «резектабельности» согласно современным публикациям является непоследовательным и противоречивым. Исследования последних лет изменили подход к ее оценке, и в настоящее время резектабельность определяется по 4 основным критериям:

1. Опухоль должна быть полностью удалена, выполнены резекции R0 как внутри-, так и внепеченочных метастазов.

2. Существовать возможность оставить, не менее, двух смежных сегментов печени.

3. Иметься возможность сохранения сосудов и желчного дренажа от оставшихся сегментов.

4. Объем печени, оставшейся после резекции, должен быть адекватным - не менее 20% от общего объема печени для нормальной паренхимы, 30–60% при поражении печени в результате химиотерапии, стеатоза, или гепатита и 40–70% при наличии цирроза печени, в зависимости от степени дисфункции печени [Bertorelle R. et al., 2013; Cromwell D.M. et al., 2007; Ferrero A. et al., 2007].

Противопоказанием к выполнению резекции печени, как правило, являются:

- обширный неоперабельный внепеченочный процесс;
- вовлечение в патологический процесс портальных структур (печеночная артерия, крупные желчные протоки, главный ствол воротной вены);
- поражение параортальных или забрюшинных лимфоузлов;
- поражение более чем 70% печени (либо поражение более чем шести сегментов органа или вовлечение в процесс всех трех крупных вен печени);
- недостаточный пострезекционный функциональный резерв печени [Adam R. et al., 2008].

Увеличению остаточного объема печени у оперируемых больных КРР с метастазами в печень может способствовать возможность комбинации

резекции печени с местным воздействием на опухолевые очаги [Cheng K.C., Loeb L.A., 2008].

По данным ретроспективного когортного исследования, проведенного среди участников программы Medicare, перенесших резекцию печени, их пятилетняя выживаемость составила 25%, что подчеркивает необходимость тщательного отбора пациентов, а также тот факт, что больные старших возрастных групп также могут быть подвергнуты хирургическому вмешательству, поскольку 5-летняя общая выживаемость в этой когорте выше по сравнению с группой, в которой применялась только химиотерапия [Adam R. et al., 2008; 2010].

1.2.3 Выбор метода резекции печени у больных метастатическим колоректальным раком

В настоящее время активно обсуждается вопрос о возможности выполнения сегментарных резекций печени при наличии очаговых образований. Выполнение сегментарных резекций менее травматично при сравнении с обширными резекциями, при этом для них характерна большая радикальность по сравнению с различными методами локальной деструкции.

Видимо этим обусловлено увеличение в последние годы частоты выполнения сегментарных резекций. Общей тенденцией является уменьшение объема резецируемой паренхимы при соблюдении негативного края резекции. Ряд авторов полагают, что объем оперативного вмешательства на печени - экономной или обширный не влияет на отдаленную выживаемость. Helling T.S., в 2005 г. не было выявлено различий в отдаленных результатах при сравнении обширных резекций и анатомических сегментарных резекций, поэтому автор рекомендует выполнять последние, несмотря на их техническую сложность.

В середине 80-х гг. прошлого столетия появились работы, указывающие на возможность успешного применения сегментарных

резекций в лечении злокачественных опухолей, но при обязательном условии выполнения резекции печени в объеме R-0, что имеет важнейшее значение в определении прогноза резекции КРР [Gall F.P. et al., 1986; Scheele J., 1988]. Резекции, выполняемые без учета анатомии воротной системы печени по Couinaud, называют атипичными, наиболее частой их разновидностью являются краевые резекции. Основная проблема атипичных, в том числе краевых, резекций печени - сложность исключения опухолевых клеток в крае резекции органа.

По мнению, некоторых авторов краевые резекции приводят к высокой частоте локальных рецидивов [Scheele J., 1988], в связи с этим даже периферическое расположение опухоли не должно приводить к недооценке ситуации [Blumgart L., 2006]. Авторы полагают, что причиной такой неадекватности краевых резекций часто служит феномен отрыва хрупкой паренхимы печени от поверхности более плотной опухоли при манипуляциях в глубине органа, что особенно характерно для колоректальных метастазов.

При анатомических резекциях печени выполняют обработку питающих элементов анатомической единицы печени с последующим ее удалением в пределах анатомических границ. Эффективное определение границ подлежащих удалению сегментов возможно путем их окрашивания при введении метиленового синего в секторальные или сегментарные ветви воротных вен посредством их чрескожной транспаренхиматозной пункции со стороны диафрагмальной поверхности печени под контролем УЗИ, что было предложено в 1985 г. Макиучи М. et al. (1985). Однако этот подход не нашел широкого применения на практике ввиду сложности его исполнения. Далее, вдоль определенных тем или иным из указанных способов ориентировочных границ секторов производится разделение паренхимы печени с последовательным выявлением и разделением структур, ответственных за кровоснабжение и дренаж резецируемых сегментов. Эти манипуляции могут комбинироваться с приемом Прингла или селективным пережатием долевых структур печени. Поэтому данная методика чаще

выполняется в специализированных онкологических отделениях или отделения хирургической гепатологии. Для окончательного суждения о роли и месте данной методики в лечении очаговых образований печени необходимы дальнейшее накопление опыта и оценка отдаленных результатов.

Одним из основных вопросов, определяющих возможность расширения показаний к сегментарным резекциям в онкологии, является сравнение радикальности резекции большого и малого объема у больных злокачественными новообразованиями печени [Helling T.S., Blondeau B., 2005; Redaelli C.A. et al., 2002]. Возможно, это связано с тем, что большое внимание в литературе уделено другому фактору, определяющему радикальность резекции печени - влиянию на выживаемость величины отступа плоскости резекции от края опухоли. Очевидно что, обширные резекции по сравнению с сегментарными обеспечивают лучшие возможности для достижения широкого отступа от края опухоли.

Одни авторы полагают, что влияние на выживаемость широкого отступа, также следует связывать и с удалением зоны возможного микрометастазирования, которое можно ожидать в пределах 1,0-1,5 см от края макроскопически определяемых метастатических узлов опухоли в печени. Другие авторы считают, что вероятность наличия микрометастазов в паренхиме печени, окружающей метастатические узлы, крайне мала [Ефанов М.Г., 2010; Kokudo N. et al., 2002]. В этом случае возможным объяснением влияния на выживаемость широкого отступа, в том числе анатомических резекций, при которых широкий отступ достигается чаще, является предотвращение выполнения резекции печени в объеме R1, но не за счет удаления микрометастазов, а в результате профилактики отрыва узлов опухоли от хрупкой паренхимы печени, вероятность которого повышается при уменьшении ширины отступа при выполнении экономных резекций и максимальна при глубоком расположении метастазов в печени [Ефанов М.Г., 2010].

Атипичные сегментарные резекции печени в большинстве случаев выполняют при краевом расположении очаговых образований, когда выполняется удаление участка печени без подготовки сосудистого русла, предварительно оценив ориентировочные анатомические границы с помощью интраоперационного УЗИ [Ефанов М.Г., 2010; House M.G. et al., 2010].

Резекции печени, при которых удаляют автономные сосудисто-секреторному снабжению области печени называются анатомическими [Альперович Б.И., Журавлев В.А., 2005]. De Matteo R.P. et al. сравнивая результаты атипичных краевых резекций печени с анатомическими резекциями, высказываются в пользу последних.

Для больных с обширными билобарными метастазами КРР в печень, которые не могут быть прооперированы одномоментно из-за малого остаточного объема печени одним из вариантов оперативного лечения в настоящее время по мнению большинства авторов может быть двухэтапная резекция печени. Период выполнения двухэтапной резекции печени без эмболизации воротной вены (PVE) был связан с высокой частотой развития печёночной недостаточности и высокой летальностью (9-15%) [John S.K. et al., 2013]. Объединение двухэтапной резекции печени с выполнением PVE, привело к резкому снижению послеоперационной летальности [Jaesch D. et al., 2004; Zorzi D. et al., 2006].

При выполнении двухэтапного вмешательства содержание каждого из этапов должно определяться индивидуально в зависимости от локализации, количества и размеров метастазов, объема печени и других факторов. Расширенные резекции печени (как правило, с участием правой ее половины) проводятся в два этапа при отсутствии какой-либо значительной прогрессии опухоли [Groot Koerkamp B. et al., 2013].

Некоторые авторы предлагают для отбора больных КРР с синхронными метастазами в печень на хирургическое вмешательство, проводить неoadьювантную химиотерапию с целью выявления пациентов с хорошим

клиническим ответом на лечение [Inoue M. et al., 2004]. Другой целью данного подхода является избежание нежелательных резекций печени у больных с прогрессированием заболевания, несмотря на проводимую терапию [House M.G. et al., 2010]. Целесообразность такого подхода в настоящее время активно дискутируется, поскольку в ряде исследований было показано, что при одновременных резекциях, проводимых опытным хирургом, уровень летальности оказывается приемлемым, в то время как оценка ответа на лечение, осуществляемая на основании данных лучевой диагностики в период проведения химиотерапии, не обязательно точно предопределяет патологический ответ [Benoist S. et al., 2006; Reddy S. et al., 2007; 2009]. Было продемонстрировано, что одновременное удаление первичной опухоли и резекция печени по поводу метастазов столь же безопасна, как и пошаговая тактика, однако при первом варианте вмешательства сокращается время пребывания пациента в стационаре и количество госпитализаций [Martin R. et al., 2008; Reddy S. et al., 2007]. В то же время при больших объемах резекции печени при одновременном вмешательстве высоким является уровень летальности [Reddy S. et al., 2007], поэтому ряд исследователей считают, что в случаях выполнения обширных резекций печени, например, при трисегментэктомии, следует прибегать к двух стадийным операциям [Воздвиженский М.О., Дудко С.М., 2012; Giuliante F. et al., 2010].

1.3 Особенности химиотерапии у больных колоректальным раком с метастазами в печень

1.3.1 Предоперационная химиотерапия и хирургическое лечение больных колоректальным раком с резектабельными метастазами в печень

До настоящего времени дискутируется вопрос о преимуществах

химиотерапии, назначаемой перед операцией по удалению резектабельных метастазов в печени.

Исследование Европейской организации по исследованиям и лечению рака (EORTC) 40983 является на данный момент единственным рандомизированным исследованием III фазы, в котором было проведено сравнение результатов лечения при сочетании предоперационной химиотерапии и хирургического вмешательства с проведением только хирургического лечения. 364 пациента, у которых было не более четырех метастазов в печени, были рандомизированы в 2 группы, пациенты одной из которых подверглись исключительно оперативному лечению, а пациентам второй группы было назначено по шесть пред- и послеоперационных курсов 5-фторурацила и оксалиплатина (FOLFOX4) [Arru M. et al., 2008]. Было установлено, что абсолютные значения показателя выживаемости без прогрессирования (ВБП) увеличились на 9,2% в группе, получавшей химиотерапию ($p=0,025$). В общей сложности 84% всех больных завершили курс предоперационной химиотерапии, 76% пациентов, перенесших резекцию, прошли полный послеоперационный курс. В 3% случаев был отмечен полный ответ на лечение, в 40% - частичный регресс опухолевых очагов, в 50% случаев - стабилизация опухолевого процесса, у 7% пациентов на фоне предоперационной химиотерапии отмечено прогрессирование опухолевого процесса. Частота осложнений была выше в группе, получавшей химиотерапию (25% против 16%, $p=0.04$), однако это не повлияло на уровень послеоперационной летальности данной категории больных [Nordlinger B. et al., 2008]. Согласно обновленным результатам, полученным в рамках этого исследования в последние годы, выживаемость при средней длительности наблюдения в течение более 8,5 лет была практически на одном уровне: 5-летняя выживаемость составила 50% в обеих группах [Nordlinger B. et al., 2012].

Adam R. et al. (2010) провели ретроспективное обследование 1471 пациента с одиночным метастазом в печени, 169 из которых

получили предоперационную химиотерапию, 1302 не получали такого лечения. Частота выполнения R0-резекций была приблизительно одинакова, показатель 5-летней выживаемости составил примерно 60% в обеих группах. Исследователи показали, что назначение предоперационной химиотерапии не повлияло на выживаемость больных, однако были выделены факторы, оказывающие негативное влияние на выживаемость, в частности, возраст старше 70 лет, временной интервал от диагностики опухоли до выявления отдаленных метастазов менее 12 месяцев, уровень РЭА более 5 нг/мл в момент постановки диагноза, диаметр опухоли более 5 см, отсутствие послеоперационной химиотерапии. Назначение послеоперационной химиотерапии существенно улучшило пятилетнюю выживаемость у пациентов с метастазами в печени более 5 см в диаметре (58% против 33%, $p < 0,01$). Исследователи пришли к выводу, что пациентам с резектабельными метастазами в печени не следует назначать предоперационную химиотерапию, а послеоперационная химиотерапия должна назначаться только больным с неблагоприятными прогностическими признаками, такими, как, например, большой размер опухоли.

Были также опубликованы данные ряда открытых несравнительных исследований, проведенных на небольших группах пациентов с первично резектабельными метастазами в печени, которые получали неoadьювантную терапию. Результаты свидетельствуют о высокой частоте резекций (85%) [Ayez N. et al., 2011; Chiappa A. et al., 2009; Gruenberger B. et al., 2008]. В исследовании, проведенном Bathe O. et al. (2009), 35 пациентам пред- и послеоперационно были назначены курсы 5-фторурацила и сочетания с иринотеканом (FOLFIRI), при этом опухоль продолжала прогрессировать у 7 пациентов, поэтому 4 из них хирургическое лечение проведено не было.

Существует опасение, что при назначении неoadьювантной терапии пациентам, которые, очевидно, не нуждаются в ней для достижения возможности выполнения R0-резекции, есть вероятность упустить возможность своевременного хирургического лечения. В связи с этим

некоторые исследователи считают нецелесообразным проведение предоперационной химиотерапии у «резектабельных» пациентов при количестве метастазов в печени не более 4 [Sanoff H. et al., 2008].

В недавнем обзоре была подвергнута анализу международная интернет-база данных LiverMetSurvey, где собраны результаты лечения пациентов, которым выполнена резекция печени по поводу метастазов колоректального рака [Andres A. et al., 2012]. Анализ показал наличие зависимости между выживаемостью пациентов и ответом на предоперационную химиотерапию. Показатели пятилетней выживаемости для 4581 пациента, у которых наблюдался полный ответ, частичный ответ, стабилизация опухоли и прогрессирование опухоли, составили соответственно 62, 48, 44 и 29 % [Adam R. et al., 2012]. Было установлено, что, несмотря на то, что пациенты с прогрессирующим заболеванием меньше выигрывают от хирургического вмешательства, показатель их 5-летней выживаемости оказывается выше, чем у пациентов, получавших исключительно химиотерапию по поводу метастатического процесса (10%).

Показатель общей выживаемости у пациентов, изначально считающихся «резектабельными», незначительно отличался от такового у пациентов, не вошедших в данную категорию, но впоследствии переведенных в нее. По мнению исследователей, эти данные подтверждают, что хирургическое лечение больным КРР при метастазах в печень должно осуществляться при любой возможности [Andreou A. et al., 2013; Cardona K. et al., 2013; Mayo S.C. et al., 2011]. Анализ данных 10940 пациентов из базы LiverMetSurvey свидетельствует о том, что пятилетняя выживаемость первоначально «резектабельных» пациентов составляет 46% против 33% у первоначально «нерезектабельных» [Adam R. et al., 2012].

До настоящего времени не решено, как поступать с пациентами при наличии более четырех метастазов в печени. Adam R. et al. (2012) изучили данные 131 пациента с 4 и более метастазами в печени, при этом часть больных были изначально резектабельными, а часть - нерезектабельными

(соотношение резектабельных и нерезектабельных пациентов в статье не представлено). У пациентов с ответом на лечение (уменьшение размеров опухоли более чем на 50%), либо со стабилизацией опухоли (увеличение не более чем на 25% либо уменьшение не более чем на 49%), были отмечены существенно более высокие значения выживаемости по сравнению с пациентами, опухоль у которых прогрессировала (увеличение более чем на 25%): 5-летняя выживаемость составила 37%, 30% и 8% соответственно. Показано отсутствие зависимости данного результата от вида лечения, однако, такие факторы как прогрессия опухоли на фоне предоперационной химиотерапии, количество резецированных метастазов, повышенный уровень СА 19-9 и количество линий химиотерапии существенно влияли на показатели выживаемости. У некоторых пациентов стойкий ответ был достигнут только при использовании препаратов второй или третьей линии, что указывает на необходимость постоянного наблюдения и оценки резектабельности метастазов в печени [Park J.W. et al., 2013].

Известно, что предоперационная химиотерапия может вызвать токсическое поражение печени, и тем самым ограничить резектабельность опухоли, увеличивая вероятность развития послеоперационных осложнений, в частности печеночной недостаточности. Показано, что химиотерапия 5-фторурацилом связана с развитием стеатоза. Терапия иринотеканом связана с повышенным риском развития стеатогепатита и повышенной 90-дневной смертностью [Vauthey J. et al., 2006]. Воздействие оксалиплатина может вызвать сосудистые поражения, такие как сосудистая дилатация [Rubbia-Brandt L. et al., 2007], а также фиброз печени [Adam R. et al., 2010], однако это не приводит к повышению смертности [Aloia T. et al., 2006; Vauthey J. et al., 2006; 2013].

Показано, что назначение более 12 курсов химиотерапии сопровождалось более длительными сроками госпитализации больных, повышенной частотой повторных операций [Aloia T. et al., 2006], а также большей частотой хирургических осложнений [Farid S.G. et al., 2010; Karoui

M. et al., 2006]. Поэтому проведение предоперационных циклов химиотерапии должно быть ограничено двенадцатью неделями или меньше, если это возможно.

Временной интервал между химиотерапией и операцией менее четырех недель также ассоциируется с повышенным риском осложнений, поэтому некоторые исследователи предпочитают выждать 6-8 недель после завершения химиотерапии перед тем, как выполнять операцию [Welsh F. et al., 2007].

Широко применяется и послеоперационная химиотерапия, хотя при этом не было показано улучшения выживаемости, частично по причине относительно небольшого количества пациентов, а также из-за использования в опубликованных исследованиях устаревших схем химиотерапии. Два рандомизированных исследования (оба преждевременно были завершены из-за малого количества включенных пациентов) продемонстрировали более высокую медиану выживаемости при назначении послеоперационной химиотерапии 28 месяцев против 19 месяцев без назначения химиотерапии ($p=0,058$) [Mitry E. et al., 2008]. В исследовании с включением 306 больных, в котором сравнивались схема терапии FOLFIRI и сочетание 5-фторурацила с лейковорином, не было отмечено существенных различий по уровню безрецидивной выживаемости в течение 22 и 25 месяцев соответственно [Ychou M. et al., 2008].

В настоящее время отсутствуют данные, подтверждающие необходимость включать биологические препараты в схему послеоперационной химиотерапии. Рекомендации NCCN предлагают стандартное лечение, которое проводится в течение шести месяцев пациентам после удаления метастазов в печени [NCCN, 2013]. Однако, эффективность применения такой терапии в предотвращении рецидивов и лечении оставшихся после операции микрометастазов представляется ограниченной, особенно у больных ранее получавших оксалиплатин в составе химиотерапии [Mann C.D. et al., 2004].

К настоящему времени большинство исследователей сходятся в том, что если у больного КРР не более четырех резектабельных метастазов в печени, и он при этом может быть прооперирован, не следует откладывать хирургическое вмешательство для проведения химиотерапии [Feroci F., Fong Y., 2010]. Не установлена необходимость предоперационной химиотерапии в случае большего количества метастазов в печени (более четырех), поскольку в литературе нет убедительных данных, которые могли бы помочь в принятии решения о назначении химиотерапии.

Некоторые исследователи предлагают проводить предоперационную химиотерапию в течение 2-4 месяцев с целью оценки биологических свойств опухоли, и затем при отсутствии признаков ее прогрессирования выполнять оперативное вмешательство, а послеоперационная химиотерапия должна назначаться с целью элиминации остаточных микроскопических очагов заболевания у пациентов, ранее не получавших терапию FOLFOX [Vokemeyer C. et al., 2011].

1.3.2 Современная индукционная химиотерапия у больных колоректальным раком с нерезектабельными метастазами в печень

В настоящее время считают, что пациентам с изолированными нерезектабельными или пограничными с резектабельными метастазами в печени следует назначать индукционную химиотерапию, целью которой является попытка достижения резектабельности с отрицательным хирургическим краем опухоли [Blazer D.G. et al., 2008; Ferrero A. et al., 2010].

Назначение только 5-фторурацила редко позволяет достичь уменьшения опухоли, достаточного для ее перевода из нерезектабельной в резектабельную, так как частота стойкого ответа составляет примерно 20%. После регистрации новых цитостатиков в 1996 г. применение ряда схем химиотерапии, в частности, FOLFOX и FOLFIRI, в качестве первой линии позволило добиться стойкого ответа у 50-60% пациентов [Tournigand C. et

al., 2004]. Использование схемы лечения, включающей 5-фторурацил, лейковорин, иринотекан и оксалиплатин, позволило получить ответ в 60-70% случаев [Falcone A. et al., 2007; Ychou M. et al., 2008; 2009], а при добавлении к этой схеме бевацизумаба частота ответа возрастала до 80% [Klinger M. et al., 2010; Markowitz S.D., Bertagnolli M.M., 2009; Masi G. et al., 2010].

В исследовании OPTIMOX-1 у 60% пациентов был выявлен один метастаз (у 70% из них - в печени). В группе А пациентов лечили по схеме FOLFOX4, в то время как в группе В в течение трех месяцев использовали терапию FOLFOX7, после чего продолжалась терапия 5-ФУ и лейковорином без оксалиплатина. Примерно у 60% пациентов лечение вызвало ответ, при этом 15 и 18% пациентов были впоследствии прооперированы (группы А и В соответственно). У 9 и 11% пациентов соответственно в группах А и В была достигнута R0-резекция. После успешной R0-резекции медиана выживаемости этих пациентов составила 39 и 43 месяца, при общегрупповой медиане выживаемости 19 и 21 месяц (группа А и В соответственно) [Tournigand C. et al., 2006].

В исследовании № 9741 каждому из 795 пациентов была случайным образом выбрана одна из трех схем терапии: иринотекан+5-фторурацил (IFL), FOLFOX4 и иринотекан+оксалиплатин (IROX). Примерно у 30% пациентов были солитарные метастазы в печени. 26 (3,3%) пациентам была проведена резекция метастазов, при этом практически все больные получали химиотерапию, включавшую оксалиплатин (FOLFOX4 или IROX). Медиана выживаемости пациентов, подвергнутых резекции, составила 42,4 месяца по сравнению соответствующими значениями 19,5 и 17,4 месяцев у пациентов, получавших только терапию схемами FOLFOX4 и IROX соответственно [Bouchahda M. et al., 2009; Delaunoit T. et al., 2005].

По данным ряда исследований, у пациентов с солитарными метастазами в печени после индукционной химиотерапии частота выполнения резекций составила 10-40% [Alberts S. et al., 2005; Barone C. et al., 2007; Ychou M. et al., 2008]. В этих исследованиях участвовало небольшое

количество пациентов (до 50), как правило, это была только одна группа, за исключением исследования CELIM, в котором сравнивалась эффективность схем FOLFOX и FOLFORI в сочетании с цетуксимабом. Обе схемы показали примерно одинаковую частоту ответа на лечение (60%) [Folprecht G. et al., 2010].

Была выявлена достоверная корреляция между частотой ответа на лечение и частотой выполнения резекций метастазов, как в селективных, так и в неселективных исследованиях [Adam R. et al., 2005; Folprecht G. et al., 2005; 2010; Poultides G.A. et al., 2012]. Исследователи сделали вывод, что назначение схем химиотерапии, сопровождающееся высокой частотой объективных ответов, приводит к повышению частоты выполнения резекций таким больным. Полагают, что необходимо назначать, по меньшей мере, 4 курса химиотерапии с регулярным наблюдением и оценкой эффекта лечения с использованием методов визуализации каждые два месяца [Maru D.M. et al., 2010].

В крупнейшем ретроспективном исследовании, в которое было включено 1104 больных с первично нерезектабельными метастазами КРР в печень, получавших 5-ФУ и лейковорин в сочетании с оксалиплатином (70% пациентов), с иринотеканом (7%) или с обоими препаратами (4% пациентов), было показано, что у 12,5% пациентов был выявлен хороший ответ на лечение, они были прооперированы по поводу метастазов в печени, однако у 80% из них в течение 48,7 месяцев возник рецидив [Adam R. et al., 2005].

В исследовании GONO 244 пациента были рандомизированы в две группы, одна из которых получала терапию по схеме FOLFOXIRI, а вторая по схеме FOLFIRI. Частота стойкого ответа и процент R0-резекций у пациентов с изолированными метастазами в печени были выше в группе FOLFOXIRI (стойкий ответ - 60% против 34%, $p < 0,0001$; R0 резекции были выполнены в 15% случаев против 6%, $p = 0,033$). Было зарегистрировано повышение общей выживаемости больных при более высоком, но не чрезмерном уровне токсичности для схемы из четырех препаратов.

До сих пор не установлен эффект от дополнения индукционной терапии таргетными препаратами. Обсуждается, допустимо ли включение этих препаратов в схемы из трех ЛС, в настоящее время такие исследования активно проводятся, в частности, исследования CHARTA, PERIMAX [Stein A. et al., 2012].

Показано, что применение бевацизумаба в дополнение к оксалиплатин-или иринотекан-содержащей химиотерапии увеличивает частоту ответов на лечение до 10%, при этом медиана выживаемости у больных КРР с метастазами в печень увеличивается на 2-6 месяцев [Giantonio V. et al., 2007; Kozloff M. et al., 2009]. Соответственно, назначение ингибиторов рецепторов EGF (цетуксимаб или панитумумаб) в дополнение к первой линии химиотерапии увеличивает частоту ответов на лечение на 10-20% при увеличении общей выживаемости на 2-3 месяца [Vokemeyer C. et al., 2009; Douillard J. et al., 2010; Maughan T. et al., 2011; Van Cutsem E. et al., 2011].

По данным исследования NO16966, в сочетании со схемами FOLFOX и CAPEOX, бевацизумаб умеренно увеличивает частоту выполнения резекций (6,1% без бевацизумаба, 8,4% при комбинации с бевацизумабом). Кроме того, 47% пациентов, получавших FOLFOX без бевацизумаба, и 29% больных, получавших химиотерапию в сочетании с бевацизумабом, подвергались лечению до прогрессирования заболевания, дополнительное назначение бевацизумаба не увеличило частоту ответов на лечение [Saltz L. et al., 2008].

Эффективность бевацизумаба в сочетании с FOLFOXIRI была также оценена в исследовании с включением 57 пациентов с резектабельными метастазами, у 30 из которых были изолированные метастазы в печени. Эта комбинация хорошо проявила себя, 80% пациентов с изолированными метастазами в печени дали ответ на лечение, 40% из них были прооперированы, медиана выживаемость в группе составила 30,9 месяцев независимо от того, проведена резекция или нет [Masi S. et al., 2010].

В рамках несравнительного исследования, в которое были включены 65

пациентов, была оценена эффективность бевацизумаба в сочетании со схемой FOLFIRI. Было установлено, что у 65% пациентов развился ответ на лечение, у 9 % пациентов впоследствии была проведена резекция печени [Kopetz S. et al., 2010; Ribero D. et al., 2007]. По данным другого исследования, применение бевацизумаба увеличивает степень некроза в резецированной опухоли (55% против 32%, $p=0,307$) [Wichert D. et al., 2011].

Период полувыведения бевацизумаба равен 20 дням, поэтому временной интервал между последней дозой бевацизумаба и операцией должен составить 6-8 недель [Kattan M.W. et al., 2008; Kozloff M. et al., 2009].

Было установлено, что опухоли с диким типом KRAS реагируют на лечение в 70% случаев, а опухоли с мутациями этого протоонкогена отвечают на лечение только в 41% случаев [Huang C.J. et al., 2013; Linardou H. et al., 2008]. Исследование CRYSTAL показало некоторое увеличение частоты выполнения R0-резекций у пациентов с диким типом ген KRAS, если в дополнение к терапии по схеме FOLFIRI назначался цетуксимаб (доля резекций: 7,9% с цетуксимабом, 4,65% без использования этого препарата ($p=0.063$), частота выполнения R0-резекций составила 5,1 и 2,0% соответственно, $p=0.0265$) [Van Cutsem E. et al., 2011].

В рандомизированном исследовании, результаты которого были продемонстрированы на ежегодном съезде ESMO в 2012 г., 116 пациентов с диким типом ген KRAS были распределены на две группы, каждая из которых получала терапию по схемам mFOLFOX6 или FOLFIRI с добавлением цетуксимаба и без него соответственно. Уровень ответов на лечение составил 66% и 33% соответственно, частота выполнения R0-резекций была выше в группе, получавшей цетуксимаб (31% против 9%), средняя общая выживаемость у прооперированных пациентов, получавших цетуксимаб, составила 46,6 месяцев [Nash G.M. et al., 2010; Xu J. et al., 2012].

В целом в настоящее время исследователи сходятся в том, что частота ответа на лечение у больных с метастатическим КРР коррелирует с частотой

выполнения резекций и общей выживаемостью, поэтому при лечении следует выбирать схему с наиболее высокой частотой ответов [Karagkounis G. et al., 2013; Lind G. et al., 2004].

1.4. Факторы прогноза выживаемости, развития рецидивов и эффективности лечения больных колоректальным раком с метастазами в печень

Безусловно, специалистов привлекает возможность оценки прогноза развития мКРР, предикторов исхода и риска развития рецидива, а также факторов, определяющих клиническую эффективность использования различных подходов к лечению заболевания [Pucciarelli S. et al., 2012; Rees M. et al., 2008; Robertson D. et al., 2009]. Так, многофакторный анализ, проведенный Elias D. et al. (2005), выявил два признака, оказывающих существенное влияние на прогноз у данной категории больных: количество метастазов в лимфоузлах или в брюшине (более 3) и радикальность выполненного хирургического лечения.

В качестве одного из прогностических факторов КРР было предложено рассматривать размеры метастатической опухоли, хотя результаты оценки этого фактора оказались неоднозначными. Сообщалось, что размеры метастазов играют важную роль в прогнозе заболевания [Nordlinger B. et al., 1996], в то время как данные других авторов [Choti M.A. et al., 2002] не продемонстрировали эту связь. Безусловно, размер опухоли может негативно повлиять на возможность получения отрицательного края резекции или достаточного остаточного объема печени, тем не менее большинство исследователей сходятся в том, что если пациент потенциально операбелен, то он может быть прооперирован. Кроме того, размер метастаза может быть показателем длительности развития опухоли, а не критерием ее биологической агрессивности [Pendas-Franco N. et al., 2008; Popovici V. Et al., 2012]. Поэтому в настоящее время считают, что размеры метастазов печени

не могут быть приняты в качестве критерия для определения показаний к оперативному лечению [Mavros M.N. et al., 2013].

Полагают, что статус отрицательного хирургического края важен с точки зрения прогноза долгосрочного результата при резекции метастазов КРР в печени. Показано, что отсутствие опухолевых клеток по линии резекции уменьшает вероятность развития местных рецидивов и улучшает выживаемость больных, при этом полное удаление всех макроскопически определяемых метастазов с отрицательным микроскопическим краем резекции является важнейшим прогностическим фактором долгосрочных положительных результатов [Malik H.Z. et al., 2007].

В ранних работах Cady B. et al. (1998) предполагали, что у пациентов с отрицательным краем резекции более или равном 10 мм общая и безрецидивная выживаемость была выше, чем у пациентов с меньшим значением этого показателя. Однако многофакторный регрессионный анализ этого не подтвердил. Напротив, было показано, что выживаемость не связана с расстоянием от опухоли до линии резекции [Pawlik T.M. et al., 2005].

Pawlik T.M. et al. (2005), сообщили о результатах лечения 557 больных, при этом оценивалось влияние хирургического края резекции на выживаемость и вероятность рецидива. В этом исследовании пациенты были классифицированы в соответствии с шириной края резекции, определяемой как кратчайшее расстояние от края опухоли до линии резекции. Положительный край был определен как наличие опухоли вдоль линии резекции, обнаруженное при гистологическом исследовании, «рецидив края» был определен, как признак новой опухоли, вовлекающий линию резекции паренхимы. При анализе факторов прогноза рецидива исследователи установили, что у пациентов с положительным хирургическим краем была более высокая частота рецидива (51%) по сравнению с больными с отрицательным хирургическим краем (40%). При этом у пациентов с отрицательным краем частота рецидива не зависела от ширины края, кроме того, ширина края существенно не влияла на выживаемость, что было

подтверждено с помощью многофакторного анализа. Таким образом, у пациентов, направляемых на операцию, должна быть возможность резекции всех метастазов с отрицательным гистологическим краем, при этом должна быть сохранена адекватная функция печени независимо от того, что не будет соблюден принцип «1 см» [Adam R. et al., 2010; Pawlik T.M. et al., 2005].

Известно, что наличие внепеченочного поражения (за исключением первичного очага и связанных с ним локорегиональных узлов) ухудшает прогноз после резекции печени. Для больных с внепеченочным поражением характерна значительно меньшая общая выживаемость, чем для пациентов только с поражением печени. Наличие внепеченочного распространения при множественных метастазах является общепризнанным противопоказанием к резекции печени по поводу метастазов КРР [Erlichman C.C., Daniel J., 2006].

Требует изучения и ряд других факторов, в частности, того, какой объем печени остается после резекции (планируемый остаток печени), его функциональное состояние. Если пациент был подвергнут интенсивной химиотерапии, или у него имеется сопутствующее заболевание печени, следует оценивать гистопатологию «планируемого остатка печени». Полагают, что резекцию следует выполнять лишь при условии того, что после операции сохранится, по крайней мере, 25-30% функциональной паренхимы печени, а при наличии сопутствующего заболевания печени или предшествующей химиотерапии объем остаточной функциональной паренхимы должен составить 30-40% [Abdalla E. et al., 2006; Domont J. et al., 2005]. Кроме того, должны быть сохранены, по меньшей мере, два непораженных сегмента печени, с нормальным сосудистым притоком и оттоком, а также желчным дренажом.

В качестве основных факторов риска послеоперационной печеночной недостаточности рассматриваются: возраст старше 70 лет, цирроз, фиброз, гепатит, стеатоз, предоперационная химиотерапия, обструктивный холестаз и внутриоперационная кровопотеря или ишемия [Balkwill F.R., Mantovani A., 2012; Clavien P.-A. et al., 2007]. Для прогноза эффективности хирургического

вмешательства были разработаны клинические критерии риска у данной категории пациентов. Установлено, что в числе факторов, негативно влияющих на прогноз: появление метастазов в печени менее чем через 12 месяцев после удаления первичной опухоли, наличие более чем одного метастаза в печени, первичная опухоль более 5 см в диаметре с поражением лимфоузлов и уровень РЭА свыше 200 нг/мл. При отсутствии всех этих факторов 5-летняя выживаемость составляла 40%, но снижалась до 16% при их наличии [Fong Y. et al., 1999]. Другие модели оценки прогностического риска включали такие критерии, как отрицательный хирургический край и размер наибольшего метастаза (более 5 см) [Ivanecz A. et al., 2013; Nordlinger V. et al., 2010; 2012]. Следует отметить, что в настоящий момент применение этих критериев ограничено, поскольку они были разработаны до внедрения схем неoadъювантной химиотерапии.

Заключение по главе

Лечение колоректального рака с отдаленными метастазами до настоящего времени не имеет единых стандартов, не разработана унифицированная тактика в отношении данной категории пациентов.

В современной литературе недостаточно полно отражены вопросы, касающиеся возможностей улучшения отдаленных результатов лечения у больных с метастазами в печень. В России поводом для повышенного интереса к лечению данной патологии является, с одной стороны, неуклонный рост заболеваемости КРР, а с другой – высокая частота выявления генерализованных форм опухолевого процесса и отсутствие улучшения отдаленных результатов его лечения.

Современный подход к лечению больных метастатическим раком толстой кишки включает в себя комбинацию всех возможных методов лечения, направленных на улучшение выживаемости и качества жизни пациентов. Развитие хирургической техники, уменьшение

послеоперационных осложнений и летальности, успехи реаниматологии и анестезиологии, появление мощных антибактериальных препаратов, достижения ХТ (появление новых препаратов и схем лечения) позволяют расширить показания к оперативным вмешательствам при КРР с метастазами в печень, однако необходимо проведение дальнейших углубленных исследований для совершенствования подходов в повышении эффективности и безопасности лечения данной категории больных.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Организация (дизайн) работы

В ретроспективное исследование включены 268 больных колоректальным раком с метастазами в печень, проходивших обследование и лечение в Научно-исследовательском институте онкологии им. Н.Н. Петрова, Городском колопроктологическом центре на базе Городской больницы №9, Городской многопрофильной больнице №2 в период с 1999 по 2009 гг.

Критериями включения больных в исследование были возраст - 18 лет и старше и морфологически подтвержденный диагноз колоректального рака с метастатическим поражением печени. В работу были включены больные КРР только с синхронными метастазами в печень.

Пациенты поступали по направлению из районных поликлиник.

Перед началом лечения все пациенты подписывали информированное согласие на обследование и лечение, им был выполнен комплекс диагностических мероприятий (общий осмотр, клинические, инструментальные и лабораторные методы диагностики, оценка качества жизни (по шкале Карновского), консультация специалистов других профилей при наличии показаний).

Все больные, включенные в исследование, были разделены на 4 группы, в зависимости от выбранного метода лечения:

- пациенты, получавшие только симптоматическое лечение (группа 1, n=11);
- пациенты, получавшие только полихимиотерапию (ПХТ) (группа 2, n=58);
- пациенты, которым первым этапом комплексного лечения были выполнены паллиативные операции (удаление только первичной опухоли толстой кишки без удаления метастазов в печени) (группа 3, n=134);

- пациенты, которым первым этапом комплексного лечения были выполнены циторедуктивные операции (удаление опухоли толстой кишки и метастазов в печени) (группа 4, n=65).

Выбор тактики лечения осуществляли индивидуально, с учетом состояния больного, его возраста, наличия сопутствующих заболеваний, а также локализации первичной опухоли и характера метастатического процесса в печени. При выполнении операций фиксировали ее длительность и объем кровопотери. В послеоперационном периоде контролировали появление осложнений и регистрировали длительность пребывания пациента в стационаре; в дальнейшем мониторинг состояния пациентов для оценки общей и безрецидивной выживаемости проводили каждые 6 месяцев после лечения в течение первых 2 лет, а затем каждый год до 5 лет с момента окончания лечения. При контрольных визитах пациентам проводили, общий осмотр, лабораторную диагностику, оценку качества жизни (по шкале Карновского) в течение 24 месяцев от момента включения в исследование, фиброколоноскопию (ФКС), УЗИ органов брюшной полости и малого таза, рентгенографию грудной клетки, а при необходимости - СКТ органов брюшной полости и грудной клетки, МРТ - малого таза.

2.2. Характеристика больных

Распределение больных КРР с метастазами в печень, включенных в исследование, по полу представлены в таблица 1.

Таблица 1

Распределение больных КРР с метастазами в печень по полу

Пол больных	Группа 1 (n=11)		Группа 2 (n=58)		Группа 3 (n=134)		Группа 4 (n=65)		Всего (n=268)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Мужчины	6	54,6	30	51,7	71	53,0	34	52,3	141	52,6
Женщины	5	45,6	28	48,3	63	47,0	31	47,7	127	47,4

В целом доли мужчин и женщин существенно не различались и составили 52,6 и 47,4% соответственно. Во всех возрастных группах мужчин было несколько больше. Так, в 1 группе пациентов мужчины составляли 54,6% (n=6), а женщины 45,6% (n=5). Во 2, 3 и 4 группах мужчин также было более половины (51,7-53,0%), женщин – несколько меньше (47,0-48,3%).

Распределение пациентов по возрасту представлено в таблице 2.

Таблица 2

Возраст больных КРР с метастазами в печень

Возраст больных, лет	Группа 1 (n=11)		Группа 2 (n=58)		Группа 3 (n=134)		Группа 4 (n=65)		Всего (n=268)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
До 50	-	-	4	6,9	17	12,7	8	12,3	29	10,8
50-60	1	9,0	22	37,9*	50	37,3*	26	40,0*	99	36,9
60-70	5	45,5	24	41,4	45	33,6	28	43,1	102	38,1
Старше 70	5	45,5	8	13,8*	22	16,4*	3	4,6*	38	14,2

Примечание: * - различия достоверны (при $p < 0,05$) по критерию χ^2 по сравнению с соответствующим значением в группе 1

Средний возраст больных составил $61,4 \pm 4,9$ года. Среди участников исследования преобладали пациенты старше 60 лет (52,3%, n=140). Пациентов младше 50 лет в общей сложности было 10,8% (n=29), а пациентов в возрасте 50-60 лет около 36,9% (n= 99).

В самой старшей возрастной группе (>70 лет) было 38 пациентов (14,2%). В группе больных, получавших только симптоматическое лечение, 10 из 11 больных (90%) были старше 60 лет, 45,5% — старше 70 лет. В этой группе доля пациентов старше 70 лет была максимальной. В группе 2 количество пациентов в возрасте моложе 50 и 50-60 лет составило 4 (6,9%) и

22 (37,9%), соответственно, в этой группе преобладали пациенты в возрасте 60-70 лет (n=24, 41,4%); доля пациентов старше 70 лет не превышала 14% (n=8). Среди пациентов, которым выполнялись операции (группы 3 и 4) доля пациентов моложе 50 лет была примерно одинаковой: 12,7 и 12,3%, соответственно. Больные 3 группы преимущественно были в возрасте от 50 до 60 лет (n=50, 37,3%), большинство пациентов 4 группы — в возрасте от 60 до 70 лет (n=28, 43,1%). Доля больных старше 70 лет в 3 группе была значимо выше ($p < 0,05$), чем во 2 и 4, и составила 16,4% (n=22); в 4 группе количество больных старшей возрастной группы было минимальным (n=3, 4,6%).

Частота сопутствующей патологии у больных КРР представлена в таблице 3.

Таблица 3

Распределение больных с КРР по сопутствующей патологии

Заболевания	Группа 1 (n=11)		Группа 2 (n=58)		Группа 3 (n=134)		Группа 4 (n=65)		Всего (n=268)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Сердечно-сосудистые	9	81,8	45	77,6	83	61,9*#	35	53,9*#	172	64,2
Дыхательной системы	4	36,4	20	34,5	29	21,6	7	10,8*#	60	22,4
Системы пищеварения	4	36,4	17	29,3	22	16,4	9	13,9*#	52	19,4
Мочевыводящей системы	2	18,2	10	17,2	12	9,0	7	10,8	31	11,6
Эндокринной системы	1	9,1	4	6,9	6	4,5	2	3,1	13	4,9
Другие	4	36,4	20	34,5	23	17,2	9	13,9*#	56	20,9

Примечание: * - различия достоверны (при $p < 0,05$) по критерию χ^2 по сравнению с соответствующим значением в группе 1
- различия достоверны (при $p < 0,05$) по критерию χ^2 по сравнению с соответствующим значением в группе 2

Из всего спектра патологии у больных во всех группах преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы, которые обнаруживались у 64,2% (n=172) пациентов. Максимальной была доля пациентов с этими болезнями в 1 и 2 группах, достоверно реже ($p < 0,05$) эти заболевания диагностировались у больных 4 группы (53,9%). Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы ведущую роль занимали артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца.

Следующим по распространенности были заболевания дыхательной системы, которые были диагностированы 22,4% пациентов, соответственно, отмечаясь чаще у пациентов 1 и 2 групп (у 34,5-36,4 % больных), тогда как в группе 4 частота наличия этих заболеваний была значимо ниже ($p < 0,05$) - 10,8 %.

Примерно у каждого пятого больного встречались заболевания пищеварительной (19,4%) и мочевыводящей (11,6%) систем. Патология системы пищеварения (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, рефлюкс-эзофагит и др.) чаще отмечалась у пациентов 1 и 2 групп, соответственно в 36,4 и 29,3% случаев, у больных группы 4 болезни ЖКТ отмечались достоверно реже ($p < 0,05$) – у 13,9 % пациентов.

Заболевания мочевыводящей системы (цистит, хронический пиелонефрит и др.) были отмечены в 11,6% случаях, также несколько чаще эти болезни наблюдались у пациентов 1 и 2 групп. У 4,9% больных наблюдали те или иные эндокринные расстройства (чаще сахарный диабет). У 20,9% пациентов имелись сопутствующие заболевания других органов и систем, при этом в группах 1 и 2 их частота была максимальной – соответственно 36,4 и 34,5%, в группах 3 и 4 - другие заболевания встречались значительно реже, соответственно в 17,2 и 13,9% случаях.

Характеристика метастатического поражения печени у пациентов с КРР представлена в таблице 4.

Таблица 4

Количество и локализация метастазов у больных КРР

Тип метастазов	Группа 1 (n=11)		Группа 2 (n=58)		Группа 3 (n=134)		Группа 4 (n=65)		Всего (n=268)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Солитарные	-	-	-	-	15	11,2	44	67,7	59	22,0
Единичные	-	-	7	12,1	24	17,9	16	24,6	47	17,5
Множественные	11	100	51	87,9	95	70,9	5	7,7	162	60,5
Монолобарные	-	-	17	29,3	29	21,6	50	76,9	96	35,8
Билобарные	11	100	41	70,7	105	78,4	15	23,1	172	64,2

У больных, включенных в исследование, чаще всего встречались множественные метастазы (n=162, 60,5%), реже - солитарные (n=59, 22,0%) и лишь в 17,5% случаев (n=47) — единичные. Примерно у двух третей больных (n=172, 64,2%) метастатическое поражение захватывало обе доли печени, у 35,8% — одну. Множественные метастазы преобладали во всех группах (от 100% в 1 группе, до 70,9% в 3 группе), кроме 4, где их доля составила 7,7% (n=5).

Во всех группах, кроме 4, большинство пациентов имели билобарное поражение печени (от 100% в 1 группе до 70,7% во 2 группе); в 4 группе у большинства больных было поражение одной доли (n=50, 76,9%).

2.3 Методы исследования

Все пациенты, включенные в исследование, обследованы по единому плану. Пациентам было выполнено комплексное обследование, направленное на уточнение диагноза, определение распространенности первичной опухоли, регионарных или отдаленных метастазов, определение показаний к терапии и объема оперативного вмешательства, выявление осложнений и

сопутствующей патологии. На первом этапе производили сбор анамнеза, уделяя особое внимание сопутствующим заболеваниям, компенсация которых может потребоваться для подготовки к операции. Затем проводили общий осмотр и осмотр по системам, пальпацию лимфоузлов, пальцевое ректальное исследование. Также были выполнены лабораторные и инструментальные исследования.

Лабораторные исследования

Клиническое исследование крови проводили на анализаторах «LN 500» (Beckman-Coulter, США-Франция) и «CellDynSapphire» (Abbot, США). Фиксировали уровень гемоглобина, СОЭ, гематокрит, содержание эритроцитов, ретикулоцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, базофилов, эозинофилов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов.

Биохимическое исследование сыворотки крови проводили на аппаратах «AVDIA 1800» (Siemens Healthcare Diagnostics, США-Германия) и «Architect 8000с» (Abbot, США), оценивали уровни прямого и непрямого билирубина, активность аминотрансфераз (АЛТ и АСТ), щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), уровни общего белка и альбумина, креатинина, мочевины, глюкозы и электролитов.

Также проводили оценку коагулограммы и выявляли уровень онкомаркера РЭА (раковый эмбриональный антиген).

Эндоскопическое исследование

Фиброколоноскопию проводили с использованием аппаратов «Olympus CF-V70» и «Olympus CL-40» (Япония-США). Исследовали всю ободочную и терминальный отдел подвздошной кишки. При проведении фиброколоноскопии определяли локализацию и характер роста опухоли, степень и протяженность сужения просвета кишки, выполняли биопсию опухоли для последующего гистологического исследования. В ходе

фибροколоноскопии также производили поиск полипов толстой кишки и другой сопутствующей патологии. Эзофагогастродуоденоскопия была выполнена на аппаратах «Olympus CIF-E3» (Япония) и «FG-24W Pentax» (Япония) для исключения сопутствующих заболеваний и онкологической патологии пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки.

Рентгенологическое исследование

Для исключения метастазов в легкие проводили обзорную цифровую рентгенографию органов грудной клетки на аппаратах «Clinomat», «Clinodigit Compact» (Italray, Италия) и «Axiom Luminos dRF» (Siemens, Германия). Исследование выполняли в прямой переднезадней и боковой проекциях. Интенсивность облучения подбирали индивидуально, в среднем она не превышала 0,03 мЗв.

Для обследования толстой кишки, кроме фиброколоноскопии выполняли и ирригоскопию, по результатам которой делали выводы о рельефе стенок толстой кишки, распространенности и размерах опухоли, деформации кишки, наличии синхронных образований. В ходе исследования толстую кишку заполняли медленно дробно бариевой взвесью (800 мл, разведение 1:3). Затем производили первую рентгенографию (фаза тугого наполнения); вторую рентгенографию производили после полного опорожнения кишечника. После введения в кишечник воздуха выполняли рентгенографию методом двойного контрастирования.

Спиральную компьютерную томографию (СКТ) органов брюшной полости, грудной клетки и малого таза осуществляли на 16-канальном томографе «SOMATOM Emotion» (Siemens, Германия) и томографе «SOMATOM Definition AS 64» (Siemens, Германия) с параметрами 100 мАс, напряжение на трубке 120 кВ, коллимация 6x0,75 мм, питч 1, толщина среза 3 мм, скорость ротации трубки 0,5 с. В отсутствие противопоказаний (аллергия) пациентам выполняли болюсное внутривенное введение контрастного вещества Омнипак 350 со скоростью 3,5-4 мл/с с

использованием автоматического инжектора «Nemoto A300» (Япония) для контрастного усиления в артериальную, портальную и интерстициальную фазы. СКТ-исследование помогало оценить локализацию, размеры и распространение первичной опухоли на близлежащие органы и мезоректальную клетчатку, размеры и структуру регионарных, парааортальных и гепатодуоденальных лимфатических узлов. Также с её помощью было возможно определить наличие отдаленных метастазов, их локализацию, размеры, отношение к соседним структурам.

Магнитно-резонансная томография

У больных раком прямой кишки дополнительно выполняли МРТ органов малого таза. Исследование проводилось на томографах «GE Signa Excite» (General Electric Healthcare, Великобритания) мощностью 1,5 Тесла и «Magnetom ESPREE» (Siemens, Германия) мощностью 1.5 Тесла. Целью исследования были точная локализация опухоли, определение её границ, степени прорастания стенки толстой кишки и распространенности опухоли за ее пределы. Также определяли наличие и характер вовлечения структур тазового дна и сфинктеров, состояние лимфоузлов малого таза (наличие метастазов). Подготовка к МРТ включала в себя очищение прямой кишки клизмой вечером накануне исследования, опорожнение мочевого пузыря за час до исследования и прием спазмолитиков за 30 минут до исследования.

Ультразвуковое исследование

УЗИ органов брюшной полости и малого таза, а также забрюшинного пространства проводили с помощью аппаратов «Logiq S8» (General Electric Healthcare, Великобритания) и «Acuson S2000» (Siemens, Германия). Ультразвуковая диагностика позволяла уточнить количество, локализацию и размеры метастазов печени, их связь с крупными кровеносными сосудами, а также оценивать состояние лимфоузлов брюшной полости. Женщинам было

выполнено трансвагинальное ультрасонографическое исследование (конвексный датчик 3,5 МГц).

Морфологическое исследование

Морфологическому исследованию подвергали биоптаты первичной опухоли, которые получали при фиброколоноскопии, биоптаты метастазов печени, которые получали в ходе диагностической лапароскопии и препараты, полученные во время операции. Удаленные участки органов исследовали макроскопически и микроскопически. В ходе макроскопического исследования оценивали протяженность удаленного участка кишки, дистанцию от верхнего и нижнего краёв опухоли до проксимальной и дистальной границ резецированного участка кишки, размеры и характер роста новообразования, степень прорастания в стенку кишки, расположенные рядом структуры и органы. Одновременно изучали размеры и строение удаленных лимфатических узлов. По аналогичной схеме определяли макроскопические свойства препаратов печени: оценивали размеры резецированных метастазов, расстояние от края резекции до края метастаза.

Для подготовки к микроскопическому исследованию аспират, полученный при биопсии печеночных метастазов, наносили на предметное стекло, обрабатывали по Май-Грюнвальду и промывали дистиллированной водой. Затем мазки обрабатывали 0,1% азуро-эозином. Биоптаты первичной опухоли фиксировали не более 24 ч в 10% рН-нейтральном растворе формалина, выполняли проводку в спиртах (этиловый спирт 70⁰, 85⁰, 96⁰, изопропиловый спирт (2 смены), ксилол (2 смены), раствор парафина в ксилоле (37-40⁰)), заливали парафином. Затем из парафиновых блоков готовили серийные срезы толщиной 4-5 мкм. Окраску производили растворами гематоксилина и эозина (Блик Медикл Продакшн, Россия), приготовленными согласно стандартам, рекомендованным производителем.

Морфологическое исследование было выполнено на световых микроскопах «Leica DM 2000» (Leica Microsystems, Германия) с увеличением $\times 70$ и $\times 240$ и «Eclipse E-200 CVRC» (Nikon, Япония) с увеличением $\times 100$ и $\times 400$. В ходе исследования материала первичной опухоли и метастазов определяли их гистологическое строение, степень дисплазии, наличие опухолевых клеток в краях удаленных препаратов.

Анализ особенностей хирургического лечения больных.

У всех больных, которым было проведено хирургическое лечение, определяли объем интраоперационной кровопотери, длительность операции (мин.), частоту послеоперационных осложнений, длительность пребывания в стационаре после операции (сут). Интраоперационную кровопотерю подсчитывали исходя из массы марлевых салфеток с кровью и объема аспирированной жидкости за вычетом промывных вод.

Оценка качества жизни пациентов

Для оценки качества жизни пациентов применяли индекс Карновского, который отражает тяжесть состояния пациента, его способность к самообслуживанию и работоспособность. Показатель индекса Карновского измеряется в процентах, при этом 100% соответствуют полной (нормальной) активности пациента, и 10% соответствует умирающему пациенту.

2.4 Статистическая обработка данных

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 10 для Windows (StatSoft, США). Для описания полученных данных рассчитывали средние значения и стандартные отклонения в каждой группе для всех количественных показателей. Качественные данные выражали через частоты встречаемости в %. Статистическую достоверность различий между

частотными показателями групп с ожидаемыми частотами 5 и более оценивали с использованием критерия χ^2 (хи-квадрат) с учетом поправки Йетса. При наличии значений ожидаемых частот 5 и менее применяли точный тест Фишера.

Распределение значений количественных показателей проверяли на соответствие нормальному распределению по методу Шапиро-Уилка. Для выявления статистически значимых различий между группами по количественным показателям использовали критерий Стьюдента для несвязанных выборок с нормальным распределением признака. При отсутствии нормального распределения значений признака статистическую значимость различий между группами оценивали с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

Для оценки влияния характеристик пациентов на вероятность развития рецидива опухоли применяли многофакторную логистическую регрессию. В качестве факторов, потенциально влияющих на прогноз и эффективность лечения заболевания, рассматривали как количественные (количество и размер МТС, возраст), так и качественные признаки (наличие билобарного поражения, низкодифференцированная опухоль, локализация опухоли в прямой кишке, удаление метастазов в печени в объеме R0), оценку которых производили по системе 1 – «есть», 0 – «нет». В качестве критерия прогноза заболевания и эффективности лечения был взят показатель выживаемости больных КРР с метастазами в печень.

Выживаемость пациентов оценивали с использованием метода Каплан-Майера и медианы выживаемости. Различия по выживаемости между группами оценивали с помощью log-rank теста.

Критическое значение уровня статистической достоверности нулевой гипотезы принимали равным 0,05.

ГЛАВА 3. ВАРИАНТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ С МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНЬ И ЕГО НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Варианты лечения больных колоректальным раком с метастазами в печень

Симптоматическое лечение

Симптоматическое лечение было проведено 11 пациентам 1 группы и включало по необходимости адекватное обезболивание с применением ненаркотических и наркотических анальгетиков, инфузионную терапию, парентеральное питание, переливания компонентов крови, противорвотную терапию, спазмолитики.

Полихимиотерапия

ПХТ была проведена 86,2% больных (n=231), ее назначали пациентам из всех групп, кроме 1 (в этой группе противоопухолевую терапию не назначали по причине пожилого возраста, тяжести сопутствующей патологии и отказа больных от химиотерапии) (таблица 5).

Таблица 5

Распределение в зависимости от проведения ПХТ

Пол больных	Группа 1 (n=11)		Группа 2 (n=58)		Группа 3 (n=134)		Группа 4 (n=65)		Всего (n=268)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Не получали	11	100	-	-	20	14,9	6	9,2	37	13,8
Получали	-	-	58	100	114	85,1	59	90,8	231	86,2

Перед началом химиотерапевтического лечения проверяли соответствие анализов пациента стандартным требованиям: гемоглобин

крови >90 г/л, нейтрофилы $>1,5 \times 10^9$ /мл, тромбоциты $> 100 \times 10^9$ /мл, уровень креатинина не превышает верхнюю границу нормы более чем на 25%, активность аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы не превышает уровня трех норм, уровень общего билирубина менее, чем в 2 раза выше верхней границы нормальных значений, отсутствие выраженной диареи и стоматита. При несоответствии состояния пациента указанным требованиям начало или продолжение химиотерапии откладывали до тех пор, пока эти показатели не возвращались в указанные пределы.

При развитии выраженных токсических проявлений в ходе терапии дозы препаратов ступенчато уменьшали. Так, при возникновении тромбоцитопении и нейтропении 3-4 степени, диареи 4 степени дозу 5-фторурацила снижали по схеме 3000 мг/м^2 - 2400 мг/м^2 - 2000 мг/м^2 , а дозу оксалиплатина до 75, а затем - до 50 мг/м^2 . В группах 3 и 4 ПХТ начинали через 2-8 недель после операции.

Применяли следующие схемы лечения:

- Режим клиники Мейо: 5-фторурацил 425 мг/м^2 в/в струйно и лейковорин 20 мг/м^2 в/в струйно (или инфузия в течение 2 ч перед введением 5-фторурацила) в дни 1-5, каждые 4 недели, всего 8 циклов.
- Схема FOLFOX-4: В день 1: лейковорин 200 мг/м^2 и оксалиплатин 85 мг/м^2 в/в инфузия в течение 120 минут, 5-фторурацил 400 мг/м^2 в/в струйно, затем 5-фторурацил 600 мг/м^2 в/в в виде непрерывной инфузии в течение 22 ч. В день 2: лейковорин 200 мг/м^2 в/в инфузия в течение 120 минут, 5-фторурацил 400 мг/м^2 в/в струйно, затем 5-фторурацил 600 мг/м^2 в/в в виде непрерывной инфузии в течение 22 ч. Повторение - через 2 недели, всего 12 циклов.

Комплексное лечение

Все пациенты были проинформированы о характере и возможных осложнениях хирургического лечения и давали письменное согласие на операцию. Хирурги, допущенные к проведению операций, прошли

специальную подготовку. В предоперационном периоде пациентам проводили механическую подготовку кишечника, назначали профилактическую антибактериальную терапию и вводили подкожно низкомолекулярный гепарин при отсутствии противопоказаний.

12 пациентам с локализацией первичной опухоли в нижнее- и среднеампулярном отделах прямой кишки, которым планировалось выполнение циторедуктивных операции, первым этапом комплексного лечения проводили курс дистанционной конформной лучевой терапии по короткой программе. Перед её началом выполняли объемное трехмерное планирование. На первичную опухоль и область регионарного метастазирования разовая очаговая доза воздействия (РОД) составила 5 Гр, такое воздействие повторяли в течение 5 дней до достижения суммарной очаговой дозы (СОД) 25 Гр.

При паллиативном хирургическом лечении, как первом этапе комплексного лечения, проводили удаление первичной опухоли без удаления метастазов в печени. Этот вариант лечения был выполнен пациентам, для которых резекция отдаленных метастазов была признана нецелесообразной вследствие их количества, локализации, распространенности или состояния пациента. Целью такого лечения было предотвращение развития осложнений (кишечная непроходимость, перфорация, кровотечение), уменьшение патогномичной симптоматики (анемия, потеря веса, боль), повышение эффективности лекарственной терапии и улучшение прогноза лечения. Также при лапаротомии уточняли стадию опухолевого процесса. Перед паллиативной операцией производили оценку ее риска для пациента, чтобы убедиться, что он не превышает опасность для жизни пациента в отсутствие операции.

Вторым этапом комплексного лечения проводилась химиотерапия по одной из указанных выше схем (см. полихимиотерапия).

При расположении опухоли в правой половине ободочной кишки, выполняли правостороннюю гемиколэктомию, с выделением и перевязкой

подвздошно-толстокишечной артерии у места ее отхождения от верхней брыжеечной артерии. В случае, если первичная опухоль находилась в левой половине ободочной кишки, производили одну из следующих операций: левостороннюю гемиколэктомию или резекцию сигмовидной кишки. Левосторонняя гемиколэктомия и резекция сигмовидной кишки сопровождались высоким выделением (у места отхождения от аорты) и лигированием нижней брыжеечной артерии для облегчения лимфодиссекции. При резекции толстой кишки проводили тотальную мезоколонэктомию. При локализации опухоли в прямой кишке, по возможности, производили операции с сохранением сфинктера — передняя, низкая передняя и брюшно-анальная резекция прямой кишки; если опухолевый процесс затрагивал сфинктер, выполняли брюшно-промежностную экстирпацию прямой кишки. При локализации первичной опухоли в прямой кишке выполняли частичную или тотальную мезоректумэктомию.

При циторедуктивных операциях, как первом этапе комплексного лечения, помимо удаления первичной опухоли выполняли удаление метастазов в печени. Для этого производили атипичную (правой, левой, или обеих долей) или анатомическую резекцию печени (правостороннюю или левостороннюю гемигепатэктомию). При проведении анатомических резекций печени использовали стандартные методики выполнения этих операций. Диссекцию паренхимы производили с помощью электрокоагуляционного инструментария фирмы «ERBE», ультразвукового скальпеля (Harmonic) фирмы «Ethicon» и биполярной электрохирургической установки LigaSure фирмы «Covidien». При проведении атипичной резекции печени удаляли все макроскопические метастазы с поддержанием отрицательного микроскопического края резекции (резекция R0). По данным компьютерной томографии (КТ) оценивали в предоперационном периоде остаточный объем печени. Допустимым считали оставлять не менее 30% - у пациентов со стеатозом или стеатогепатитом; и не менее 40% - у больных с

циррозом печени. Оставляли по крайней мере 2 смежных сегмента с сохраненным артериальным и венозным снабжением и оттоком желчи.

Сосуды и протоки диаметром 1-2 мм подвергали коагуляции, от 3 мм и более клипировали или выполняли перевязку атравматической нитью подходящего размера, который выбирали исходя из диаметра трубчатой структуры. При удалении печеночных метастазов старались придерживаться тактики малообъемной инфузионной терапии с низким центральным венозным давлением — от 0 до 5 см вод.ст.

Вторым этапом комплексного лечения проводилась химиотерапия по одной из указанных выше схем (см. полихимиотерапия).

3.2 Клиническая характеристика больных колоректальным раком с метастазами в печень в зависимости от использованного варианта лечения

Клиническая характеристика пациентов, получавших только симптоматическое лечение (1 группа, n=11) представлена в таблице 6.

Таблица 6

Клиническая характеристика больных 1 группы: получавшие только симптоматическое лечение (n=11)

Характеристики	Количество	
	Абс.	%
Пол:		
Мужчины	6	54,6
Женщины	5	45,4
Количество метастазов		
Множественные	11	100
Локализация метастазов:		
- монолобарные	0	0
- биллобарные	11	11
Размеры метастазов		
- до 3 см	2	18,2
- более 3 см	9	81,8

В этой группе количество мужчин и женщин было примерно одинаковым: 6 (54,6%) и 5 (45,4%), соответственно. У всех пациентов данной группы (n=11) были выявлены множественные билобарные метастазы.

У 2 (18,2%) больных метастазы размерами до 3 см, у остальных 9 (81,8%) — более 3 см.

Характеристики опухолевого процесса у больных этой группы представлены в таблице 7.

Таблица 7

Характеристика опухолевого процесса у больных 1 группы: получавшие только симптоматическое лечение (n=11)

Характеристики	Количество	
	Абс.	%
По локализации первичной опухоли:		
- слепая кишка	1	9,1
- нисходящий отдел толстой кишки	1	9,1
- сигмовидная кишка	3	27,3
- ректосигмоидный отдел толстой кишки	1	9,1
- прямая кишка	5	45,4
По гистологическому типу:		
- аденокарцинома	11	100
По гистологической дифференцировке (для аденокарцином):		
- высокодифференцированные	2	18,2
- умеренно-дифференцированные	6	54,5
- низкодифференцированные	3	27,3

Распределение по локализации первичной опухоли было следующим: слепая кишка – 1 случай (9,1%), нисходящий отдел ободочной кишки – 1 (9,1%), сигмовидная кишка – 3 случая (27,2%), ректосигмоидный отдел толстой кишки – 1 (9,1%) и прямая кишка – 5 случаев (45,4%).

По гистологическому строению опухоли были представлены аденокарциномой во всех 100% случаях.

Анализ данных о гистологической дифференцировке опухолей показал наличие 2 случаев высокодифференцированных опухолей (18,2%), умеренно-дифференцированные опухоли были выявлены у 6 пациентов (54,5%), низкодифференцированные – в 3 случаях (27,3%).

Клиническая характеристика группы больных КРР с метастазами в печень, получавших только ПХТ (2 группа, n=58) представлена в таблице 8.

Таблица 8

Клиническая характеристика больных 2 группы: КРР с метастазами в печень, получавших только ПХТ (n=58)

Характеристики	Количество	
	Абс.	%
Пол:		
Мужчины	30	51,7
Женщины	28	48,3
Количество метастазов		
Единичные	7	12,1
Множественные	51	87,9
Локализация метастазов:		
- монолобарные	17	29,3
- биллобарные	41	70,7
Размеры метастазов		
- до 3 см	39	67,2
- более 3 см	19	32,8
Проводилась полихимиотерапия		
Всего	58	100

Распределение по полу было сходным с 1 группой: 30 мужчин (51,7%) и 28 женщин (48,3%).

У 7 больных (12,1%) из данной группы выявлены единичные метастазы, но у абсолютного большинства (87,9%) — множественные. Расположение метастазов, как правило (41 пациент, 70,7%), было билобарным. Монолобарные метастазы обнаружены у 17 пациентов (29,3%). У двух третей больных 2 группы (39 больных, 67,2%) выявлены метастазы размерами до 3 см, у остальных 19 (32,8%) - метастазы, размер которых превышал 3 см. Всем 58 больным проводилась полихимиотерапия.

Особенности распределения больных данной группы по характеристикам опухолевого процесса представлены в таблице 9.

Таблица 9

Характеристика опухолевого процесса у больных 2 группы: КРР с метастазами в печень, получавших только ПХТ (n=58)

Характеристики	Количество	
	Абс.	%
По локализации первичной опухоли:		
- слепая кишка	5	8,6
- восходящий отдел ободочной кишки	2	3,5
- печеночный изгиб ободочной кишки	1	1,7
- селезеночный изгиб ободочной кишки	1	1,7
- нисходящий отдел толстой кишки	5	8,6
- сигмовидная кишка	16	27,6
- ректосигмоидный отдел толстой кишки	4	6,9
- прямая кишка	24	41,4
По гистологическому типу:		
- аденокарцинома	58	100
По гистологической дифференцировке (для аденокарцином):		
- высокодифференцированные	12	20,7
- умеренно-дифференцированные	32	55,2
- низкодифференцированные	14	24,1

По локализации первичной опухоли распределение было следующим: слепая кишка – 5 случаев (8,6%), восходящий отдел ободочной кишки – 2

случая (3,5%), печеночный изгиб ободочной кишки – 1 (1,7%), селезеночный изгиб ободочной кишки – 1 (1,7%), нисходящий отдел ободочной кишки – у 5 (8,6%) больных, сигмовидная кишка – 16 (27,6%) случаев, ректосигмоидный отдел толстой кишки – 4 (6,9%), прямая кишка – 24 случая (41,4%).

По гистологическому типу опухоли были представлены аденокарциномой в 100% случаев. По гистологической дифференцировке опухоли подразделялись на высокодифференцированные – 12 случаев (20,7%), умеренно-дифференцированные – у 32 пациентов (55,2%) и низкодифференцированные – у 14 пациентов (24,1%).

Клиническая характеристика группы больных КРР с метастазами в печень, которым первым этапом комплексного лечения выполняли паллиативные операции (3 группа, n=134), представлена в таблице 10 (под паллиативными операциями понимали удаление только первичной опухоли, без удаления метастазов).

Таблица 10

Клиническая характеристика больных 3 группы (n=134) – больные, которым выполняли паллиативные операции

Характеристики	Количество	
	Абс.	%
Пол:		
Мужчины	71	53,0
Женщины	63	47,0
Количество метастазов		
Солитарные (n=1)	15	11,2
Единичные (n<3)	24	17,9
Множественные (n=3 и более)	95	70,9
Локализация метастазов:		
- монолобарные	29	21,6
- билобарные	105	78,4

Размеры метастазов - до 3 см - более 3 см	64	47,8
	70	52,2
Послеоперационная полихимиотерапия Не проводилась Проводилась	20	14,9
	114	85,1

На долю мужчин пришлось 53,0% (71 человек), женщин было 63 (47,0%). У 15 пациентов (11,2%) были диагностированы солитарные метастазы, у 24 (17,9%) — единичные. Однако у большей части пациентов (95 человек, 70,9%) этой группы выявлены множественные метастазы. Локализация метастазов, как правило, была билобарной (105 пациентов, 78,4%), реже — монолобарной (29 пациентов, 21,6%).

Доля больных с метастазами размерами менее трех сантиметров составила 47,8% (64 пациента), примерно столько же было больных с метастазами более 3 см (70 пациентов, 52,2%).

Послеоперационная полихимиотерапия, как второй этап комплексного лечения, была проведена большинству больных (114 пациентов, 85,1%), но не проводилась 20 пациентам (14,9%), по причине отказа от этого лечения, общего состояния больного, сопутствующей патологии.

Характеристика опухолевого процесса у больных этой группы представлена в таблице 11.

Таблица 11

Характеристика опухолевого процесса у больных 3 группы (n=134), которым выполняли паллиативные операции

Характеристики	Количество	
	Абс.	%
По локализации первичной опухоли:		
- слепая кишка	12	9,0
- восходящий отдел ободочной кишки	4	3,0
- печеночный изгиб ободочной кишки	3	2,2
- поперечная ободочная кишка	1	0,7

- селезеночный изгиб ободочной кишки	4	3,0
- нисходящий отдел толстой кишки	10	7,5
- сигмовидная кишка	31	23,1
- ректосигмоидный отдел толстой кишки	12	9,0
- прямая кишка	57	42,5
По гистологическому типу:		
- аденокарцинома	131	97,8
- плоскоклеточный рак	2	1,5
- перстневидно-клеточный рак	1	0,7
По гистологической дифференцировке (для аденокарцином):		
- высокодифференцированные	23	17,5
- умеренно-дифференцированные	74	56,5
- низкодифференцированные	34	26,0
По степени местного распространения первичной опухоли:		
- T1	0	0
- T2	6	4,5
- T3	97	72,4
- T4	31	23,1
По степени регионарного лимфогенного метастазирования:		
- N0	24	17,9
- N1	61	45,5
- N2	49	36,6

По локализации первичной опухоли распределение было следующим: слепая кишка – 12 больных (9,0%), восходящий отдел ободочной кишки – 4 (3,0%), печеночный изгиб ободочной кишки – 3 (2,2%), поперечная ободочная кишка – 1 (0,7%), селезеночный изгиб ободочной кишки – 4 (3,0%), нисходящий отдел ободочной кишки – 10 (7,5%), сигмовидная кишка – 31 (23,1%), ректосигмоидный отдел толстой кишки – 12 (9,0%), прямая кишка – 57 (42,5%). По гистологическому типу опухоли распределялись таким образом: аденокарцинома – 131 (97,8%) случаев, плоскоклеточный рак – у 2 больных (1,5%) и перстневидно-клеточный рак – у 1 пациента (0,7%).

По гистологической дифференцировке аденокарциномы разделялись на: высокодифференцированные – 23 (17,5%), умеренно-дифференцированные – 74 (56,5%), низкодифференцированные – 34 (26,0%).

Для оценки степени местного распространения первичной опухоли использовали седьмое издание TNM классификации злокачественных опухолей [Собин Л.Х., Господарович М.К., Виттекинд К., 2011]. Распределение было следующим: T1 – 0%, T2 – 6 случаев (4,5%), T3 – у 97 пациентов (72,4%), T4 – у 31 больных (23,1%).

Для оценки степени регионарного метастазирования также использовали седьмое издание TNM классификации злокачественных опухолей. Распределение было следующим: N0 – 24 случаев (17,9%), N1 – у 61 больного (45,5%), N2 – 49 случаев (36,6%).

Клиническая характеристика группы больных КРР, которым первым этапом комплексного лечения были выполнены циторедуктивные операции (4 группа, n=65) представлена в таблице 12.

Таблица 12

Клиническая характеристика больных 4 группы (n=65) – больные, которым были выполнены циторедуктивные операции

Характеристики	Количество	
	Абс.	%
Пол:		
Мужчины	34	52,3
Женщины	31	47,7
Количество метастазов		
Солитарные (n=1)	44	67,7
Единичные (n<3)	16	24,6
Множественные (n=3 и более)	5	7,7
Локализация метастазов:		
- монолобарные	50	76,9
- биллобарные	15	23,1
Размеры метастазов		
- до 3 см	42	64,6
- более 3 см	23	35,4

Предоперационная лучевая терапия проводилась	12	18,5
Послеоперационная полихимиотерапия не проводилась	6	9,2
проводилась	59	90,8

В данной группе мужчин было 34 (52,3%), женщин - 31 (47,7%). У большинства больных (44 пациента, 67,7%) данной группы диагностированы солитарные метастазы, у четверти - (24,6%, 16 чел) — единичные метастазы, и лишь у 7,7% (5 пациентов) выявлены множественные метастазы. Монолобарные метастазы (50 пациентов) встречались примерно в три раза чаще, чем биллобарные (15 пациентов): в 76,9% и 23,1% случаях, соответственно. Как правило, размеры метастазов не превышали 3 см (42 пациента, 64,6%), однако у 23 пациентов (35,4%) размеры метастазов были более 3 см. Только у больных раком нижнее- и среднеампулярного отделов прямой кишки 12 (18,5%), первым этапом комплексного лечения, проводилась предоперационная крупнофракционная лучевая терапия (РОД=5 Гр, СОД=25 Гр) на первичную опухоль. Послеоперационная полихимиотерапия, как этап комплексного лечения выполнялась большинству пациентов (59 пациентов, 90,8%), не был выполнен этот вид лечения 6 пациентами (9,2%).

Особенности распределения больных по характеристикам опухолевого процесса представлены в таблице 13.

Таблица 13

Характеристика опухолевого процесса у больных 4 группы (n=65), которым были выполнены циторедуктивные операции

Характеристики	Количество	
	Абс.	%
По локализации первичной опухоли:		
- слепая кишка	7	10,8
- восходящий отдел ободочной кишки	2	3,1

- печеночный изгиб ободочной кишки	2	3,1
- поперечная ободочная кишка	1	1,5
- селезеночный изгиб ободочной кишки	2	3,1
- нисходящий отдел толстой кишки	6	9,2
- сигмовидная кишка	16	24,6
- ректосигмоидный отдел толстой кишки	5	7,7
- прямая кишка	24	36,9
По гистологическому типу: - аденокарцинома	65	100
По гистологической дифференцировке: - высокодифференцированные	11	16,9
- умеренно-дифференцированные	38	58,5
- низкодифференцированные	16	24,6
По степени местного распространения первичной опухоли: - T1	0	0
- T2	2	3,1
- T3	49	75,4
- T4	14	21,5
По степени регионарного лимфогенного метастазирования: - N0	10	15,4
- N1	29	44,6
- N2	26	40,0

По локализации первичной опухоли распределение было следующим: слепая кишка – 7 случаев (10,8%), восходящий отдел ободочной кишки – 2 (3,1%), печеночный изгиб ободочной кишки – 2 (3,1%), поперечная ободочная кишка – 1 (1,5%), селезеночный изгиб ободочной кишки – 2 (3,1%), нисходящий отдел ободочной кишки – 6 (9,2%), сигмовидная кишка – 16 (24,6%), ректосигмоидный отдел толстой кишки – 5 (7,7%) и прямая кишка – 24 случая (36,9%).

По гистологическому типу опухоли были представлены аденокарциномой в 100% случаев. По гистологической дифференцировке опухоли подразделялись на высокодифференцированные – 11 случаев (16,9%), умеренно-дифференцированные – у 38 больных (58,5%) и низкодифференцированные – у 16 пациентов (24,6%).

Для оценки степени местного распространения первичной опухоли использовали седьмое издание TNM-классификации злокачественных опухолей. Распределение было следующим: T1 – 0, T2 – 2 случая (3,1%), T3 – у 49 больных (75,4%) и T4 – у 14 пациентов (21,5%). Для оценки степени регионарного метастазирования также использовали седьмое издание TNM-классификации злокачественных опухолей. Распределение было следующим: N0 – 10 случаев (15,4%), N1 – 29 (44,6%) и N2 – 26 случаев (40%).

3.3 Распределение больных колоректальным раком с метастазами в печень по видам выполненных хирургических вмешательств

Операции по удалению первичной опухоли в 3 группе больных распределились следующим образом: правосторонняя гемиколэктомия была произведена – 19 больным (14,2%), резекция поперечной ободочной кишки – 1 пациенту (0,8%), левосторонняя гемиколэктомия – 14 (10,4%), резекция сигмовидной кишки – 31 (23,1%), операция Гартмана – 11 (8,2%), передняя резекция прямой кишки – 49 (36,6%), брюшно-анальная резекция прямой кишки – 6 (4,5%), брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки – 3 (2,2%) (таблица 14).

Таблица 14

Распределение пациентов 3 группы (n=134) по видам оперативных вмешательств по удалению первичной опухоли

Виды вмешательств	Количество	
	Абс.	%
Правосторонняя гемиколэктомия	19	14,2
Резекция поперечной ободочной кишки	1	0,8
Левосторонняя гемиколэктомия	14	10,4
Резекция сигмовидной кишки	31	23,1
Операция Гартмана	11	8,2

Передняя резекция прямой кишки	49	36,6
Брюшно-анальная резекция прямой кишки	6	4,5
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки	3	2,2

Операции по удалению первичной опухоли в 4 группе больных распределились следующим образом: правосторонняя гемиколэктомия была выполнена 11 больным (16,9%), резекция поперечной ободочной кишки – 1 пациенту (1,5%), левосторонняя гемиколэктомия – 8 (12,3%), резекция сигмовидной кишки – 16 (24,6%), передняя резекция прямой кишки – 23 (35,4%), брюшно-анальная резекция прямой кишки – 2 (3,1%), брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки – 4 пациентам (6,2%) (таблица 15).

Таблица 15

Распределение пациентов 4 группы (n=65) по видам оперативных вмешательств по удалению первичной опухоли

Виды вмешательств	Количество	
	Абс.	%
Правосторонняя гемиколэктомия	11	16,9
Резекция поперечной ободочной кишки	1	1,5
Левосторонняя гемиколэктомия	8	12,3
Резекция сигмовидной кишки	16	24,6
Передняя резекция прямой кишки	23	35,4
Брюшно-анальная резекция прямой кишки	2	3,1
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки	4	6,2

Из циторедуктивных операций, выполненных пациентам 4 группы, чаще была произведена атипичная резекция печени (49 пациентов, 75,4%),

только четверти пациентам была выполнена анатомическая резекция печени - правосторонняя (7 пациентов, 10,8%) или левосторонняя (9 пациентов, 13,8%) гемигепатэктомия (таблица 16).

Таблица 16

Распределение пациентов 4 группы (n=65) по видам оперативных вмешательств на печени

Виды вмешательств	Количество	
	Абс.	%
Правосторонняя гемигепатэктомия	7	10.8
Левосторонняя гемигепатэктомия	9	13.8
Резекция печени	49	75.4
Левой доли печени	11	16.9
Правой доли печени	23	35,4
Обеих долей печени	15	23,1

Преимущественно были выполнены резекции правой доли печени (23 пациента, 35,4%), реже - резекции обеих долей печени (15 пациентов, 23,1%) и резекции левой доли печени (11 пациентов, 16,9%).

3.4 Длительность операций и объем кровопотери при хирургическом лечении больных колоректальным раком с метастазами в печень

Сравнительная оценка длительности операции показала, что в группе 3 она составила $104,3 \pm 15,2$ мин, в то время как в группе 4 значения данного показателя были выше и составили при выполнении атипичной резекции

печени - $162,0 \pm 18,3$ мин, при анатомической печени - $253,6 \pm 16,1$ мин ($p < 0,05$) (таблица 17).

Таблица 17

Длительность операции и объем кровопотери при хирургическом лечении больных колоректальным раком с метастазами в печень, $M \pm m$

Показатели	Группа 3 (n=134) - больные, которым были выполнены паллиативные операции	Группа 4 (n=65) - больные, которым выполнены циторедуктивные операции	
		Больные, которым была выполнена атипичная резекция (n=49)	Больные, которым была выполнена анатомическая резекция (n=16)
Длительность операции, мин	$104,3 \pm 15,2$	$162,0 \pm 18,3^*$	$253,6 \pm 16,1^{* \#}$
Объем кровопотери, мл	$301,3 \pm 55,1$	$477,2 \pm 71,5^*$	$687,2 \pm 115,4^{* \#}$

Примечание: *- различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении с показателями группы 3

- различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении с показателями больных, которым была выполнена атипичная резекция

Оценка объема кровопотери свидетельствовала о том, что в группе 3 – у больных, которым выполнялись паллиативные операции, ее объем был минимальным - $301,3 \pm 55,1$ мл. У пациентов, которым была выполнена атипичная резекция печени, значение данного показателя было достоверно выше $477,2 \pm 71,5$ мл ($p < 0,05$). Максимальным был объем кровопотери в группе больных, которым выполнялась анатомическая резекция печени - $687,2 \pm 115,4$ мл, уровень этого показателя значимо ($p < 0,05$) превышал таковые в группе 3 и у пациентов, которым выполнялась атипичная резекция печени.

3.5 Частота осложнений и летальность у больных КРР с метастазами в печень после хирургического лечения

После выполнения паллиативных операций у 29 больных (21,6%) возникли те или иные осложнения (таблица 18).

Таблица 18

Осложнения после паллиативных операций (группа 3) (n=134)

Осложнения	Частота осложнений	
	Абс.	%
Нагноение послеоперационной раны	6	4,5
Абсцесс полости таза	2	1,5
Несостоятельность швов кишечного анастомоза	5	3,7
Перитонит	3	2,2
Пневмония	2	1,5
Острый инфаркт миокарда	2	1,5
Острое нарушение мозгового кровообращения	1	0,7
Острая спаечная кишечная непроходимость	3	2,2
Тромбоэмболия легочной артерии	2	1,5
Послеоперационное кровотечение	3	2,2
Общая частота осложнений (Всего)	29	21,6

Чаще всего имели место такие послеоперационные осложнения, как нагноение послеоперационной раны (4,5%) и несостоятельность швов кишечного анастомоза (3,7%). Реже диагностировали перитонит, острую спаечную кишечную непроходимость и послеоперационное кровотечение (2,2%). Абсцесс полости таза, пневмония, острый инфаркт миокарда и тромбоэмболия легочной артерии возникали после операции в 1,5% случаях

(по 2 пациента с каждым из осложнений). У одного пациента (0,7%) в послеоперационном периоде развилось острое нарушение мозгового кровообращения.

Общая частота осложнений после циторедуктивных операций (4 группа) была практически такой же, как после паллиативных (3 группа), составив 21,5% (14 пациентов) (таблица 19).

Таблица 19

Осложнения после циторедуктивных операций (группа 4) (n=65)

Осложнения	Количество осложнений	
	Абс.	%
Нагноение послеоперационной раны	2	3,1
Несостоятельность швов кишечного анастомоза	2	3,1
Перитонит	1	1,5
Пневмония	1	1,5
Плеврит	2	3,1
Острая спаечная кишечная непроходимость	1	1,5
Тромбоэмболия легочной артерии	1	1,5
Послеоперационное кровотечение	2	3,1
Временное желчеистечение	2	3,1
Общая частота осложнений	14	21,5

В данной группе чаще других были выявлены: нагноение послеоперационной раны, несостоятельность швов кишечного анастомоза, временное желчеистечение, послеоперационное кровотечение и плеврит – по

2 случая (3,1%). Отмечено по 1 случаю (1,5%) таких осложнений, как перитонит, пневмония, плеврит, острая спаечная кишечная непроходимость, тромбоэмболия легочной артерии, послеоперационное кровотечение (не из ткани печени) и послеоперационное кровотечение из ткани печени.

Анализ частоты осложнений в группах больных в зависимости от варианта резекции печени показал, что при выполнении ЦРО с атипичной резекции печени общая частота осложнений составила 20,4% (10 случаев).

При этом были отмечены по 2 случая (4,1%) нагноения послеоперационной раны и несостоятельности швов кишечного анастомоза, а также по одному случаю (2,0%) перитонита, пневмонии, плеврита, острой спаечной кишечной непроходимости, тромбоэмболии легочной артерии и послеоперационного кровотечения.

В группе больных, которым была выполнена ЦРО с анатомической резекцией печени, общая частота осложнений была несколько выше – 25,0% (всего 4 случая), из них по 1 случаю (6,3%) плеврита и одно послеоперационное кровотечение, а также 2 случая (12,5%) временного желчеистечения. При этом значимых межгрупповых отличий по частоте осложнений выявлено не было (таблица 20).

Таблица 20

Осложнения после циторедуктивных операций, в зависимости от варианта резекции печени (группа 4) (n=65)

Осложнения	ЦРО с атипичной резекцией печени (n=49)		ЦРО с анатомической резекцией печени (n=16)	
	Абс.	%	Абс.	%
Нагноение послеоперационной раны	2	4,1	-	-
Несостоятельность швов кишечного анастомоза	2	4,1	-	-
Перитонит	1	2,0	-	-

Пневмония	1	2,0	-	-
Плеврит	1	2,0	1	6,3
Острая спаечная кишечная непроходимость	1	2,0	-	-
Тромбоэмболия легочной артерии	1	2,0	-	-
Послеоперационное кровотечение	1	2,0	1	6,3
Временное желчеистечение	-	-	2	12,5
Общая частота осложнений	10	20,4	4	25,0

Единственное интраоперационное осложнение - повреждение нижней полой вены – отмечено было в 4 группе, у пациентов 3 группы интраоперационных осложнений не было.

Оценка госпитальной летальности показала, что в группе 3 (паллиативные операции) умерло 2 больных (1,5%), причинами летального исхода были в 1 случае – острое нарушение мозгового кровообращения, в 1 – острый инфаркт миокарда.

В группе 4 (циторедуктивные операции) умер 1 больной (1,5%), причиной летального исхода явилась ТЭЛА.

3.6 Длительность стационарного лечения больных колоректальным раком с метастазами в печень после хирургического лечения

Оценка длительности стационарного лечения показала, что в 3 группе длительность общего пребывания больных в стационаре составила в среднем $22,3 \pm 5,4$ койко-дня, что было несколько меньше средней длительности общего пребывания больного в стационаре в 4 группе, где значение данного

показателя для пациентов, которым выполнялась атипичная резекция, составило $22,9 \pm 3,8$ койко-дня, для больных, которым была произведена анатомическая резекция печени - $23,6 \pm 4,3$ койко-дня, однако значимых межгрупповых различий в этих группах отмечено не было (таблица 21).

Таблица 21

Длительность общего в пребывания больного в стационаре (койко-день)
M \pm m

Группа 3 (n=134)	Группа 4 (n=65)	
	ЦРО с атипичной резекцией печени (n=49)	ЦРО с анатомической резекцией печени (n=16)
22,3 \pm 5,4	22,9 \pm 3,8	23,6 \pm 4,3

Длительность послеоперационного лечения в 3 группе пациентов составила $14,9 \pm 3,8$ койко-дня, и была несколько ниже аналогичного показателя в 4 группе, где значение данного показателя для пациентов, которым выполнялась атипичная резекция, составило $15,6 \pm 3,6$ койко-дня, для больных, которым была произведена анатомическая резекция печени - $16,5 \pm 2,4$ койко-дня, при этом, хотя значимых различий показателей выявлено не было (таблица 22).

Таблица 22

Длительность послеоперационного лечения (койко-день), M \pm m

Группа 3 (n=134)	Группа 4 (n=65)	
	ЦРО с атипичной резекцией печени (n=49)	ЦРО с анатомической резекцией печени (n=16)
14,9 \pm 3,8	15,6 \pm 3,6	16,5 \pm 2,4

Следующие клинические примеры наглядно иллюстрируют описанные выше варианты комплексного лечения больных КРР с метастазами в печень.

Наблюдение 1. Больная Б., 40 лет, находилась на обследовании и лечении в хирургическом отделении ГМПБ №2 с жалобами на ложные позывы на дефекацию и примесь крови в кале. При обследовании (фиброколоноскопия, ирригоскопия, УЗИ-брюшной полости, КТ-грудной клетки и брюшной полости) установлено наличие злокачественной опухоли верхнеампулярного отдела прямой кишки (гистологически – умереннодифференцированная аденокарцинома) и метастаза в правую долю печени размерами 3 см. Операция: срединная лапаротомия, в малом тазу выявлена опухоль верхнеампулярного отдела прямой кишки, размером 5 см, циркулярно охватывающая прямую кишку, подвижная относительно стенок таза. В правой доле печени выявлен метастатический узел размерами 3 см. Других отдаленных метастазов не выявлено. Решено выполнить первым этапом комплексного лечения циторедуктивную операцию. Произведена атипичная резекция правой доли печени с использованием электрохирургического инструментария фирмы «ERBE». После перевязки и пересечения нижней брыжеечной артерии у основания, прямая кишка мобилизована до нижнеампулярного отдела единым блоком с мезоректальной клетчаткой и пересечена. После пересечения сигмовидной кишки препарат удален. Сформирован колоректальный анастомоз по типу «конец в конец» с использованием циркулярного сшивающего аппарата, его зона дренирована через пресакральную контрапертуру. Послеоперационный период протекал без осложнений и на 14 день после операции больная выписана из стационара. Гистологическое исследование: умереннодифференцированная аденокарцинома, прорастающая все слои кишечной стенки, в печени метастаз аденокарциномы. В дальнейшем больная получала химиотерапию по схеме FOLFOX-4. В течение пяти лет наблюдения рецидивов и отдаленных метастазов не выявлено (см. приложение рисунки 5, 6, 7).

Наблюдение 2. Больная Ш., 54 лет, находилась на обследовании и лечении в отделение опухолей желудочно-кишечного тракта НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с диагнозом: рак ректосигмоидного отдела толстой кишки. При обследовании установлено, что на расстоянии 15 см от аноректальной линии в толстой кишке имеется циркулярная опухоль, протяженностью (рентгенологически) 6 см. Гистологически – аденокарцинома. При ультразвуковом исследовании брюшной полости и компьютерной томографии обнаружен метастаз в правой доле печени, размерами 5 см. Операция: лапаротомия, при ревизии в малом тазу выявлена циркулярная опухоль ректосигмоидного отдела толстой кишки и метастатический узел в правой доле печени. Других отдаленных метастазов не выявлено. Решено выполнить первым этапом комплексного лечения циторедуктивную операцию. Произведена анатомическая правосторонняя гемигепатэктомия, а затем передняя резекция прямой кишки. Сформирован колоректальный анастомоз по типу «конец в конец» с использованием циркулярного сшивающего аппарата и полость таза дренирована через пресакральную контрапертуру. Дренировано также и правое поддиафрагмальное пространство. Послеоперационный период осложнился правосторонним плевритом, который был купирован серией плевральных пункций. Больная выписана на 18 день после операции в удовлетворительном состоянии. Гистологическое исследование – умереннодифференцированная аденокарцинома толстой кишки, прорастающая все ее стенки, врастающая в окружающую клетчатку, метастаз в параколярный лимфатический узел, метастаз в печень. В дальнейшем больной проведена химиотерапия (5-фторурацил+лейковорин по схеме Мейо). В течение пяти лет наблюдения рецидивов и отдаленных метастазов не выявлено (см. приложение рисунки 8, 9, 10).

Наблюдение 3. Больная Д., 62 лет, находилась на обследовании и лечении в отделение опухолей желудочно-кишечного тракта НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с диагнозом: рак верхнеампулярного отдела прямой кишки,

метастаз в левую долю печени. Гистологическое заключение – аденокарцинома. При КТ-брюшной полости метастаз занимает практически всю левую долю печени. Операция: лапаротомия, в верхнеампулярном отделе прямой кишки и ректосигмоидном отделе толстой кишки определяется опухоль размерами 7 см, стенозирующая просвет кишки. В левой доле печени определяется опухолевидное образование, размерами 15 см. Других отдаленных метастазов не выявлено. Решено выполнить первым этапом комплексного лечения циторедуктивную операцию. Пересечена и перевязана левая ветвь печеночной артерии, затем левая ветвь воротной вены и левый долевым проток. После перевязки и пересечения левой печеночной вены произведена левосторонняя гемигепатэктомия. Перевязана и пересечена нижняя брыжеечная артерия у основания, прямая кишка мобилизована до нижнеампулярного отдела единым блоком с мезоректальной клетчаткой и пересечена. После пересечения сигмовидной кишки препарат удален. Сформирован колоректальный анастомоз по типу «конец в конец» с использованием циркулярного сшивающего аппарата, его зона дренирована через пресакральную контрапертуру. Послеоперационный период протекал без осложнений и на 16 день после операции больная выписана из стационара. Гистологическое исследование: высокодифференцированная аденокарцинома, прорастающая все слои кишечной стенки, в печени метастаз аденокарциномы. В дальнейшем больная получала химиотерапию по схеме FOLFOX-4. В течение пяти лет наблюдения рецидивов и отдаленных метастазов не выявлено (см. приложение рисунки 11, 12, 13).

ГЛАВА 4. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ С МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНИ

4.1 Факторы прогноза заболевания и эффективности лечения при колоректальном раке с метастазами в печень

Прогнозирование выживаемости у больных с метастазами колоректального рака в печени после ее резекции крайне актуально, поскольку его результаты позволяют индивидуализировать диагностические и лечебные мероприятия с целью улучшения отдаленных результатов, что проявляется, в частности, увеличением безрецидивной выживаемости больных. Известно, что в качестве прогностических факторов ряд исследователей используют «позитивный» край резекции (наличие опухолевых клеток в крае резекции), размеры опухоли, наличие внепеченочных метастазов, включая лимфоузлы, количество метастазов ≥ 3 , период времени между резекцией колоректальной опухоли и резекцией печени ≤ 3 мес, билобарное поражение [Iwatsuki S. et al., 1999].

В рамках нашего исследования для определения наличия количественной характеристики выраженности связи между выживаемостью, частотой развития рецидива и характеристиками заболевания был выполнен многомерный регрессионный анализ.

Результаты проведенного многомерного регрессионного анализа позволили квалифицировать некоторые выявленные факторы в качестве «факторов, влияющих на прогноз заболевания», другие – в качестве «факторов, влияющих на эффективность лечения».

Результаты представлены в таблице 23.

Результаты многомерного регрессионного анализа

Признак	ОШ(95% ДИ)	P
Факторы прогноза заболевания		
Количество МТС	3,86 (1,74 – 5,15)	0,012
Билобарное поражение	3,64 (0,91 – 6,21)	0,023
Низкодифференцированная опухоль	2,78 (1,18 – 4,74)	0,011
Локализация опухоли в прямой кишке	2,61 (1,12 – 4,30)	0,009
Размер МТС	2,3 (1,49 – 5,23)	0,042
Возраст старше 60 лет	2,16 (0,98 – 4,25)	0,012
Фактор прогноза эффективности хирургического лечения		
Удаление метастазов в печени в объеме R0	4,13 (2,25 – 6,83)	0,023

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

При этом в качестве такого рода факторов рассматривали как количественные (количество и размер МТС, возраст), так и качественные признаки (наличие билобарного поражения, низкодифференцированная опухоль, локализация опухоли в прямой кишке, удаление метастазов в печени в объеме R0), оценку которых производили по системе 1 – «есть», 0 – «нет». В качестве критерия прогноза заболевания и эффективности лечения был взят показатель выживаемости больных КРР с метастазами в печень.

Установлено, что значение показателя отношения шансов (ОШ) были максимальными и достоверными ($p < 0,05$) для приведенных в таблице показателей.

При этом, как видно, наиболее значимыми для прогноза являются такие факторы, как количество метастазов (ОШ=3,86, ДИ 1,74 – 5,15) и наличие билобарного поражения (ОШ=3,64 ДИ 0,91 – 6,21). Далее по степени влияния на прогноз заболевания – такие факторы, как низкодифференцированное строение опухоли (ОШ=2,78, ДИ 1,18 – 4,74) и локализация опухоли в прямой кишке (ОШ=2,61, ДИ 1,12 – 4,30). В меньшей степени оказывают на прогноз заболевания (но тем не менее являются значимыми для данной категории больных) размер метастазов (ОШ=2,3, ДИ 1,49 – 5,23) и возраст больных КРР старше 60 лет (ОШ=2,16, ДИ 0,98 – 4,25).

Результаты проведенного анализа показали, что удаление метастазов в печени в объеме R0 является наиболее значимым фактором прогноза эффективности хирургического лечения больных КРР с метастазами в печень, значение показателя ОШ при этом составило 4,13 (2,25=6,83).

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что необходимо учитывать эти факторы при выработке тактики лечения и дальнейшего наблюдения больных КРР с метастазами в печень.

4.2 Выживаемость больных колоректальным раком с метастазами в печень при различных видах лечения

Сравнительная оценка кумулятивной выживаемости больных КРР с метастазами в печень после различных видов лечения (рисунок 1).

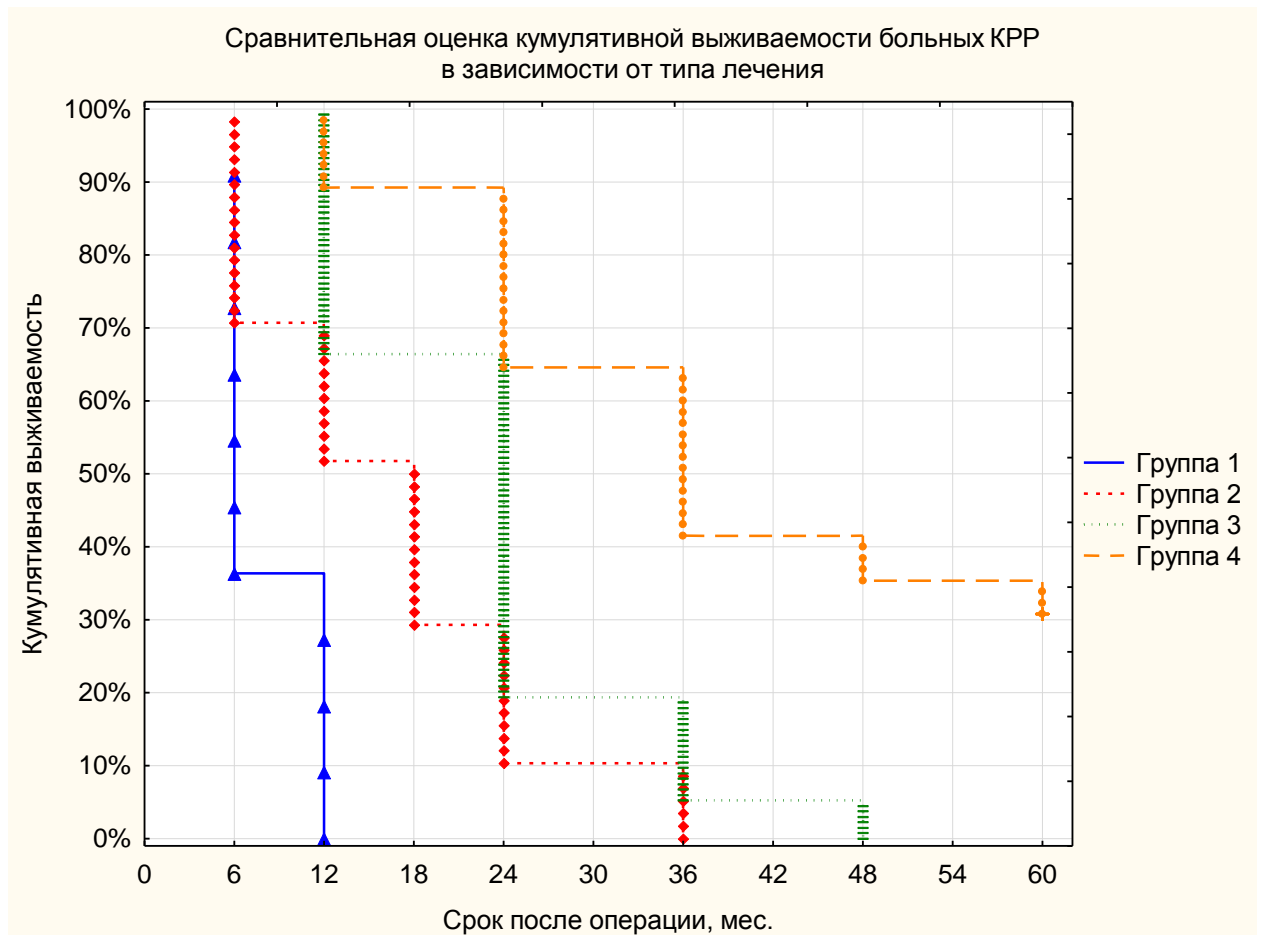


Рис. 1 Кумулятивная выживаемость больных КРР в зависимости от варианта лечения

Примечание:

группа 1 – пациенты с метастазами в печень, получавшие только симптоматическое лечение (n=11)

группа 2 – пациенты с метастазами в печень, получавшие только ПХТ (n=58)

группа 3 - больные, которым первым этапом комплексного лечения были выполнены паллиативные операции (n=134)

группа 4 - больные, которым первым этапом комплексного лечения были выполнены циторедуктивные операции (n=65)

Продолжительность жизни пациентов, получавших только симптоматическое лечение (группа 1) не превышала 12 месяцев, медиана выживаемости составила 5,4 месяца. В течение первых 6 месяцев умерли 7 пациентов из 11 и остались в живых 4 (кумулятивная выживаемость составила 36,4%). За последующие 6 месяцев погибли все 4 оставшихся пациента; таким образом, на 12-месячном сроке после начала симптоматической терапии кумулятивная выживаемость была на нулевом уровне.

Во 2 группе пациентов максимальная продолжительность жизни после ПХТ была выше, чем в 1 группе - от 2 до 3 лет, медиана выживаемости составила 13,0 мес. Спустя первые шесть месяцев после ПХТ скончались 17 пациентов (29,3%), кумулятивная выживаемость составила 70,7%.

В последующие 6 месяцев остались в живых примерно половина пациентов (30 человек), кумулятивная выживаемость составила 51,7%. Более полутора лет после начала химиотерапии прожили 17 человек из данной группы (кумулятивная выживаемость 29,3%).

В период от 1,5 до 2 лет после ПХТ погибли 11 пациентов, 2-летняя выживаемость составила 10,3%. В промежутке от 6 до 24 месяцев после ПХТ каждые полгода погибали 20% пациентов. Через 3 года выживших пациентов не было.

Оценка выживаемости пациентов 3 группы показала, что медиана выживаемости составила 16,8 мес, в течение первого года после операции умерло около трети пациентов (45 человек, 33,6%) этой группы, кумулятивная выживаемость составила 66,4%.

Большая часть пациентов (63 человека, 47%) погибли на втором году после вмешательства, выжили 26 пациентов, кумулятивная выживаемость составила 19,4%. За последующий год умерли еще 19 человек, к концу 3-летнего срока после операции выжили лишь 7 пациентов данной 3 группы, кумулятивная выживаемость была на уровне 5,2%, спустя год выживших не было.

В 4 группе была отмечена максимальная продолжительность жизни пациентов после операции по сравнению с остальными группами больных КРР с метастазами в печень. Значение показателя кумулятивной выживаемости превысило 5 лет, медиана выживаемости в этой группе составила 35,5 мес.

В течение первых 12 месяцев после операции умерли 7 пациентов, кумулятивную выживаемость составила 89,2%. В течение следующего года погибли 16 пациентов, в живых остались 42 пациента, что составляет примерно две трети от изначальной численности группы (64,6%). Практически столько же (15) пациентов погибли в течение третьего года после операции, кумулятивная выживаемость в этот срок была на уровне 41,5%.

В течение следующего года умерло 4 человека, к началу пятого года после операции выживаемость составила 35,4%, а спустя 5 лет после начала лечения остались в живых 20 человек, что составило 30,8% от общего числа пациентов 4 группы на момент начала исследования.

Сравнение показало наличие статистически значимых межгрупповых различий по выживаемости (критерий хи-квадрат для кумулятивных частот составил 91,344, $p < 0,00001$).

4.3 Сравнительная оценка выживаемости пациентов, которым были выполнены циторедуктивные операции

Результаты оценки выживаемости пациентов в 4 группы в зависимости от количества метастазов представлены на рисунке 2.

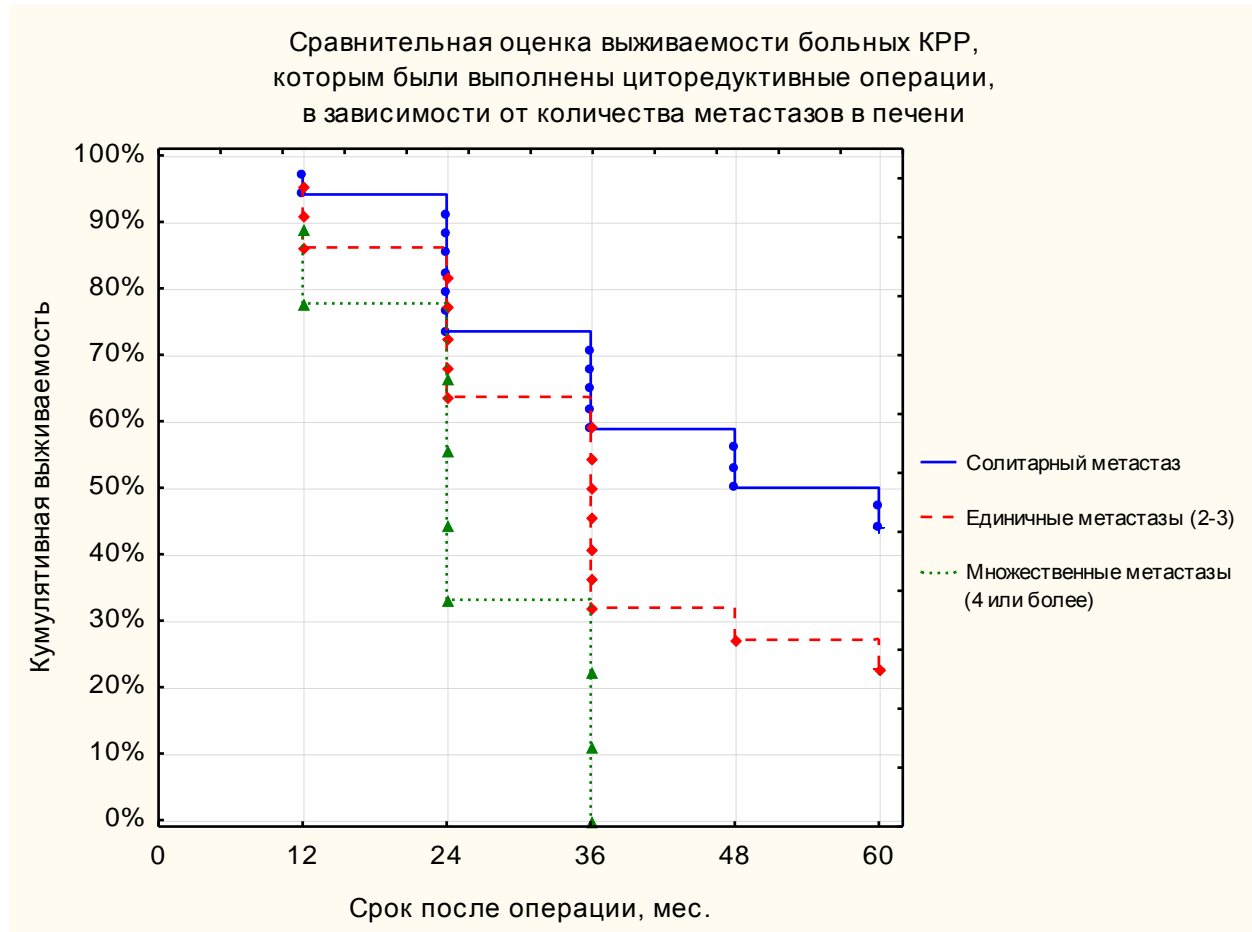


Рис. 2 Выживаемость больных КРР с метастазами в печень, которым были выполнены циторедуктивные операции, в зависимости от количества метастазов в печени (n=65)

Минимальной была выживаемость у пациентов с наличием 4 и более метастазов (множественные метастазы), медиана выживаемости составила 19,3 месяца. Максимальная продолжительность жизни этой категории больных после операции не превышала 36 месяцев, в то время как у больных с меньшим количеством метастазов была более 5 лет.

Через год с момента операции кумулятивная выживаемость в подгруппе больных с множественными метастазами составляла 77,8% (выжили 7 пациентов из 9), что было меньше аналогичных показателей больных с единичными метастазами (86,4%) и солитарными метастазами (94,1%).

Спустя 2 года после операции в подгруппе с множественными метастазами остались в живых только трое пациентов (33,3%), в то время как в остальных подгруппах — более половины: 14 человек (63,6 %) в подгруппе с единичными метастазами и 25 человек (73,5 %) в подгруппе с солитарными метастазами.

Оставшиеся в живых через 24 месяца после операции 3 человека из подгруппы с множественными метастазами скончались в течение третьего года после операции. В то же время к концу трехлетнего послеоперационного периода кумулятивная выживаемость в подгруппе с солитарными метастазами составляла 58,8%, существенно превышая значение аналогичного показателя в группе больных с 2-3 метастазами в печень (31,8%).

Спустя год различия по выживаемости в этих подгруппах больных были еще более выраженными: кумулятивная выживаемость составила 50,0% (17 пациентов) и 27,3% (6 пациентов) в подгруппах с солитарными и единичными метастазами в печень, соответственно.

Через 5 лет после операции среди пациентов 4 группы с единичными метастазами остались в живых 5 человек (22,7%), в то время как в подгруппе больных с солитарными метастазами выжило 15 пациентов (44,1%).

В группе пациентов с наличием 2-3 метастазов в печени (единичные метастазы) медиана выживаемости составила 27,5 месяца, у больных с одним метастазом (солитарный метастаз) значение этого показателя было максимальным - 43,4 месяца.

В подгруппах пациентов с солитарными и множественными метастазами больше всего пациентов скончались в интервале от 12 до 24

месяцев (20,6% и 44,5%, соответственно). В подгруппе с единичными метастазами максимальное количество больных (7 человек, 31,8%) погибли в течение третьего года после операции.

Сравнение показало наличие статистически значимых межгрупповых различий по выживаемости в зависимости от количества метастазов: критерий хи-квадрат для кумулятивных частот составил 9,570 ($p=0,00836$). Пятилетняя выживаемость больных с солитарными метастазами значительно превышала таковую в подгруппах с единичными и множественными метастазами.

Оценивали также выживаемость пациентов в 3 и 4 группах в зависимости от типа вмешательства (рисунок 3).

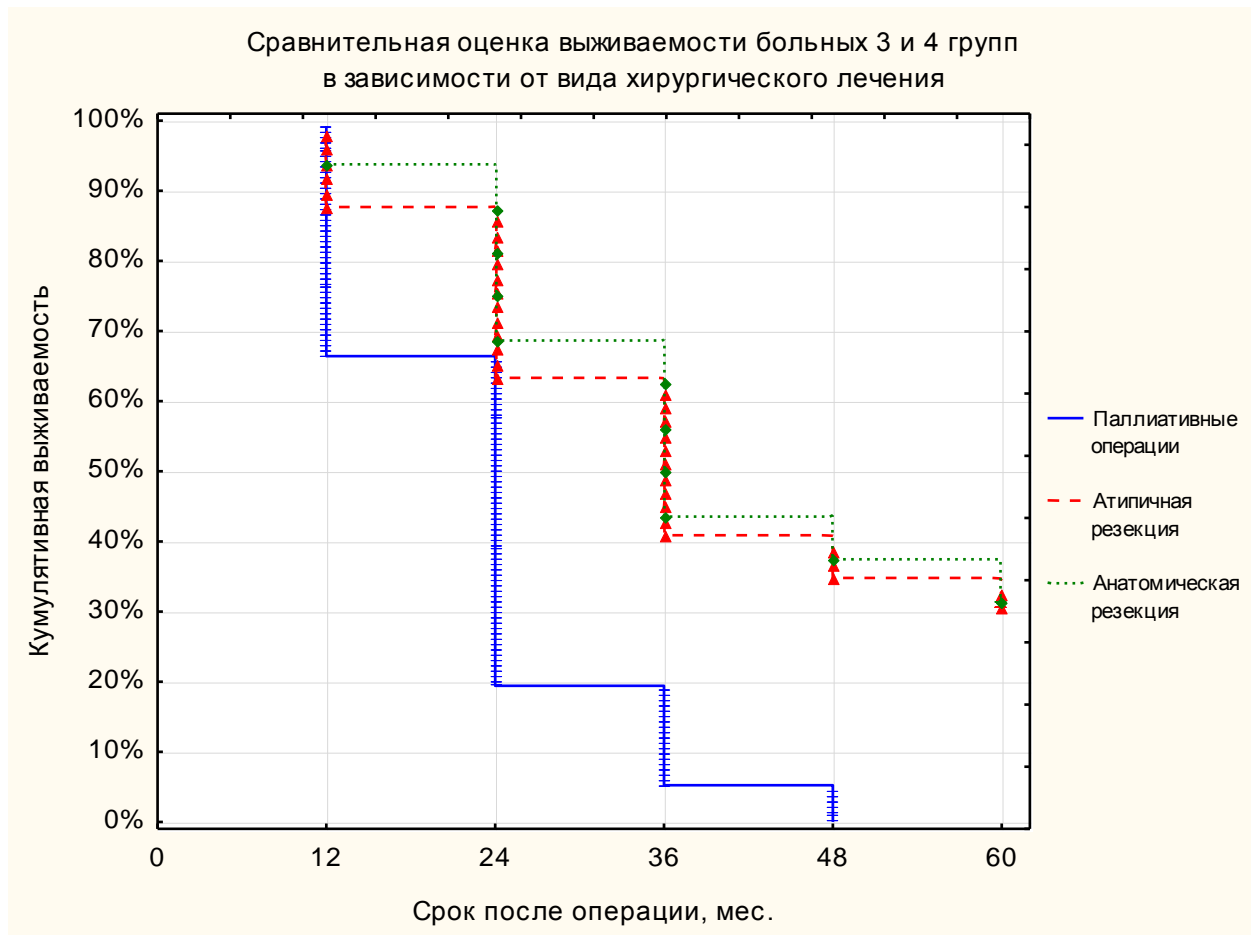


Рис. 3 Выживаемость больных в зависимости от вида хирургического лечения (n=65)

Подгруппа больных, которым была выполнена анатомическая резекция печени, продемонстрировала лучшую кумулятивную выживаемость во все сроки исследования, по сравнению группой пациентов, которым была выполнена атипичная резекция печени. Так, в течение первых 12 месяцев с момента анатомической резекции умер один пациент (кумулятивная выживаемость составила 93,8%). В этот же срок с момента выполнения атипичной резекции погибли 6 пациентов (12,2%), кумулятивная выживаемость составила 87,8%.

К концу второго года после атипичной резекции в живых остался 31 человек (63,3%), уровень выживаемости был несколько меньше, чем в подгруппе пациентов, которым была выполнена анатомическая резекция (11 пациентов, 68,8%). В течение 24-36 месяцев с момента операции в подгруппе с анатомической резекцией погибло 25% пациентов (4 человека), кумулятивная выживаемость составила 43,8%. В другой подгруппе в этот же период выживаемость снизилась до уровня 40,8%, погибло 11 пациентов.

В течение последующих 2 лет смертность в подгруппе с атипичной резекцией составила 3 и 2 пациента соответственно на 4 и 5 году. Таким образом, через 48 и 60 месяцев после хирургического лечения кумулятивная выживаемость составила 34,7% и 30,6%, соответственно.

Выживаемость в подгруппе с анатомической резекцией печени в аналогичные сроки наблюдения была практически на том же уровне и составила 37,5% и 31,3%, соответственно.

В целом разница по уровню кумулятивной выживаемости между подгруппами с атипичной и анатомической резекцией печени в течение периода наблюдения составляла от 0,7 до 6,0%, максимальная смертность в обеих подгруппах приходилась на второй и третий годы после оперативного вмешательства.

Сравнительная оценка данных о выживаемости больных с КРР показала, что во все сроки уровни данного показателя в группах больных, которым выполнялись циторедуктивные операции, были статистически достоверно ($p < 0,05$) выше по сравнению с соответствующими показателями в

группе пациентов, которым выполнялись паллиативные операции. В целом выживаемость в последней группе больных была значимо ниже, чем выживаемость пациентов, которым были произведены циторедуктивные операции (критерий хи-квадрат для кумулятивных частот составил 43,437, $p < 0,00001$).

Сравнение медианы выживаемости показало, что если в группе 3 (паллиативные операции) ее значение составило 16,8 мес, то в группе 4 у больных, которым производилась атипичная резекция, ее уровень был 34,2 мес, у пациентов, которым была выполнена анатомическая резекция, значение данного показателя составило 35,8 мес.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что выполнение циторедуктивных операций позволяет добиться увеличения средней выживаемости больных в сроки 12 мес – на 30-40%, через 2 года - в 3,3-3,6 раза, спустя 3 года – в 7,9-8,4 раза.

Результаты анализа выживаемости больных 3 и 4 групп в зависимости от проведения послеоперационной химиотерапии представлены в таблицах 24 и 25.

Таблица 24

Выживаемость в 3 группе больных в зависимости от проведения ПХТ
(n=134)

Срок после операции, мес	Больные, которые не проводилась послеоперационная химиотерапия (n=20)			Больные, которым проводилась послеоперационная химиотерапия (n=114)		
	Умерло	Выжило	%	Умерло	Выжило	%
12	13	7	35,0	32	82	71,9
24	7	-	-	56	26	22,8
36	-	-	-	19	7	6,1
48	-	-	-	7	-	-

Как видно, в подгруппе пациентов группы 3, которым была проведена послеоперационная химиотерапия, выживаемость в течение года составила 71,9%, в то время как в группе больных, которым это лечение не проводилось, значение этого показателя было в 2 раза ниже и составило только 35,0% (таблица 24). Спустя 2 года в последней группе выживших не было, тогда как среди больных, которым проводилась послеоперационная химиотерапия, значение данного показателя было на уровне 22,8%, 3-летняя выживаемость этих пациентов составила 6,1%.

Оценка этого показателя в группе 4 показала, что годовичная выживаемость была несколько выше среди больных, которым проводилась послеоперационная химиотерапия, составила 89,8%, в подгруппе больных, которым это лечение не проводилось, значение данного показателя составило 83,8% (таблица 25).

Таблица 25

Выживаемость в 4 группе больных в зависимости от проведения ПХТ
(n=65)

Срок после операции, мес	Больные, которые не проводилась послеоперационная химиотерапия (n=6)			Больные, которым проводилась послеоперационная химиотерапия (n=59)		
	Умерло	Выжило	%	Умерло	Выжило	%
12	1	5	83,3	6	53	89,8
24	2	3	50,0	14	39	66,1
36	1	2	33,3	14	25	42,4
48	1	1	16,7	3	22	37,3
60	1	-	-	2	20	33,9

Однако через 2 года были отмечены более выраженные различия по выживаемости, которая была на уровне 50,0% и 66,1% соответственно в подгруппах больных, которым не проводилась и проводилась послеоперационная химиотерапия. 3-годовалая выживаемость была

существенно выше (на 27%) среди больных, которым проводилась ПХТ по сравнению с подгруппой, где это лечение проведено не было (соответственно 42,4 и 33,3%). Спустя 4 года различия были еще более выраженными – в последней подгруппе выжило 16,7% пациентов, тогда как после проведения ПХТ выживаемость была в 2,2 раза выше - 37,3%; 5-летняя выживаемость составила в последней группе – 33,9%, а среди больных, которым не проводилась послеоперационная химиотерапия, выживших не было

4.4 Качество жизни больных КРР с метастазами в печень после хирургического лечения

Для оценки результатов лечения больных КРР с метастазами печень, кроме критерия выживаемости использовали индекс Карновского (таблица 26). Оценку этого показателя осуществляли в сроки до 24 мес. после операции.

Таблица 26

Шкала Карновского

Оценка, %	Функциональная активность
100	Нормальная; жалоб и симптомов заболевания нет
90	Способен к нормальной деятельности; незначительные симптомы заболевания
80	Нормальная деятельность с усилием; присутствуют те или иные симптомы заболевания
70	Способен к самообслуживанию; способность к нормальной деятельности утрачена
60	Самообслуживание возможно, иногда требуется посторонняя помощь
50	Способность к самообслуживанию утрачена, требуется медицинская помощь
40	Инвалид; нуждается в специализированной помощи и уходе
30	Тяжелая инвалидность; нуждается в госпитализации
20	Состояние крайне тяжелое; нуждается в госпитализации и интенсивной терапии
10	Терминальное состояние
0	Смерть

Сравнение показало, что выполнение циторедуктивных операций способствует долговременному повышению качества жизни пациентов, что подтверждается уровнем исследованного показателя в данной группе больных в сроки 6, 12, 18 мес, когда значения его были достоверно ($p < 0,05$) выше таковых у пациентов, которым были выполнены паллиативные вмешательства (рисунок 4).

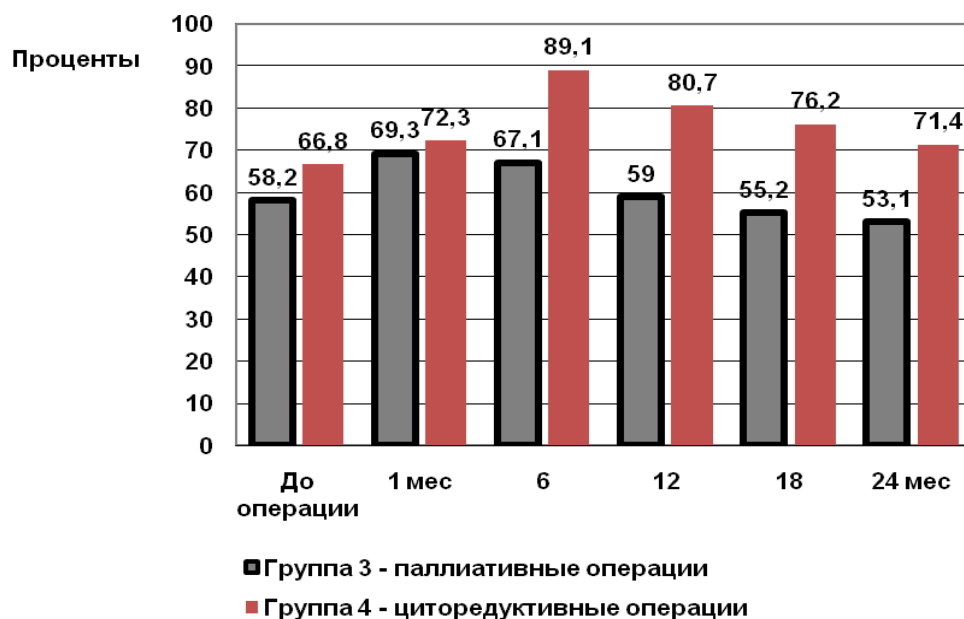


Рис. 4 Динамика индекса Карновского у больных в зависимости от вида выполненного хирургического лечения

Сходные уровни индекса Карновского у больных исследуемых групп в ранние сроки после вмешательства объясняются взаимным «уравновешиванием» фактора повышенной травматичности циторедуктивных операций по сравнению с паллиативными вмешательствами и соответственно более длительным восстановлением больного в послеоперационном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Колоректальный рак в структуре онкологической заболеваемости занимает второе место у женщин (9,2%) после рака молочной железы и третье место у мужчин (10,0%) после рака легких и рака предстательной железы [Алиев В.А. и др., 2012; Воздвиженский М.О., Дудко С.М., 2012; Siegel R. et al., 2013; Veereman G. et al., 2015]. По данным международного агентства по изучению рака (IARC) совместно с ВОЗ в 2012 г. было выявлено 1,36 млн. новых случаев КРР. В структуре смертности от онкологических заболеваний КРР занимает 3 место, в 2012 г. в мире погибло 693 000 больных КРР [Veereman G. et al., 2015].

Как было указано выше, у 25-30% больных КРР обнаруживаются метастазы в печень. Метастазирование в печень происходит по системе воротной вены, обеспечивающей перенос опухолевых эмболов прямым путем в капиллярную сеть печени, которая при данном типе метастазирования служит первым фильтром. Средняя продолжительность жизни больных с метастатическим поражением печени без специфического лечения составляет менее 1 года, а при синхронном метастазировании – 4,5 мес с момента установления диагноза [Патютко Ю.И. и др., 2011; Adam R. et al., 2010; Kopetz S. et al., 2009; Wittekind C. et al., 2009]. В России поводом для повышенного интереса к лечению данной патологии является, с одной стороны, неуклонный рост заболеваемости КРР, а с другой – высокая частота выявления генерализованных форм опухолевого процесса и отсутствие улучшения отдаленных результатов их лечения.

Лечение колоректального рака с отдаленными метастазами до настоящего времени не имеет единых стандартов, не разработана унифицированная тактика в отношении данной категории пациентов. В современной литературе недостаточно полно отражены вопросы, касающиеся возможностей улучшения отдаленных результатов хирургического лечения у больных КРР с метастазами в печень. Все это

свидетельствует о необходимости проведения исследований, результаты которых будут способствовать продлению жизни и улучшению ее качества у этой тяжелой категории пациентов, считавшихся до недавнего времени подлежащими лишь симптоматической терапии.

В связи с этим **целью работы** явилось повышение эффективности лечения больных колоректальным раком с метастазами в печень путем разработки оптимальных схем хирургического лечения и комплексных лечебных программ.

Выполненный на первом этапе исследования анализ клинических характеристик больных метастатическим КРР в зависимости от использованного метода лечения показал, что в группе пациентов, получавших только симптоматическое лечение, причинами, по которым не проводилась противоопухолевая терапия, были возраст больных, тяжесть сопутствующей патологии и отказ от проведения химиотерапии. У всех одиннадцати пациентов данной группы были выявлены множественные билобарные метастазы (в исследование были включены больные только с синхронными метастазами), при этом в 2 (18,2%) случаях размеры метастазов были до 3 см, у абсолютного большинства пациентов - в 9 (81,8%) случаях более 3 см.

Оценка результатов обследования больных КРР с метастазами в печень, получавших только ПХТ (2 группа, n=58) показала, что у 7 больных (12,1%) были выявлены единичные метастазы, у большинства (87,9%) — множественные. Расположение метастазов чаще было билобарным (41 пациент, 70,7%), монолобарные метастазы выявлены в 17 случаях (29,3%). У 39 больных (67,2%) выявлены метастазы размерами до 3 см, у остальных 19 (32,8%) - метастазы, размер которых превышал 3 см.

Анализ клинических характеристик группы больных КРР с метастазами в печень, которым были выполнены паллиативные операции (3 группа, n=134), показал, что у 15 пациентов (11,2%) были выявлены солитарные метастазы, в 24 случаях (17,9%) — единичные, у большинства

пациентов (95 человек, 70,9%) отмечались множественные метастазы. У 105 больных (78,4%) локализация метастазов была билобарной, в 29 случаях (21,6%) - монолобарной.

Доля больных с метастазами размерами менее трех сантиметров составила 47,8% (64 пациента), в 70 случаях (52,2%) размеры метастазов были более 3 см. Послеоперационная полихимиотерапия была проведена большинству больных (114 пациентов, 85,1%), в 20 случаях не проводилась (14,9%).

Оценка данных больных КРР, которым были выполнены циторедуктивные операции (4 группа, n=65), показала, что у большинства этих пациентов 44 (67,7%) были диагностированы солитарные метастазы, у 16 (24,6%) - единичные метастазы, лишь в 5 случаях 7,7 % были отмечены множественные метастазы.

Монолобарные метастазы (50 пациентов) встречались примерно в три раза чаще, чем билобарные (15 пациентов): в 76,9% и 23,1% случаях, соответственно. Как правило, размеры метастазов не превышали 3 см (42 пациента, 64,6%), однако у 23 пациентов (35,4%) размеры метастазов были более 3 см. Предоперационная крупнофракционная лучевая терапия (РОД=5 Гр, СОД=25 Гр) проводилась на первичную опухоль нижнее- и среднеампулярного отделов прямой кишки 12 пациентам из 65 (18,5%) больных 4 группы (циторедуктивные операции); послеоперационная полихимиотерапия выполнялась вторым этапом комплексного лечения большинству пациентов (59 пациентов, 90,8%) и не была проведена 6 пациентами (9,2%).

Пациентам 4 группы (циторедуктивные операции) чаще выполнялась атипичная резекция печени - в 49 случаях (75,4%), 16 пациентам была выполнена анатомическая резекция печени - правосторонняя (7 пациентов, 10,8%) или левосторонняя (9 пациентов, 13,8%) гемигепатэктомия. Чаще выполнялись резекции правой доли печени (23 пациента, 35,4%), реже -

резекции обеих долей печени (15 пациентов, 23,1%) и резекции левой доли печени (11 пациентов, 16,9%).

Сравнительная оценка длительности операции показала, что для группы 3 значение этого показателя составило $104,3 \pm 15,2$ мин, в то время как в группе 4 значения данного показателя были значимо выше и составили при выполнении атипичной резекции печени - $162,0 \pm 18,3$ мин, при анатомической резекции печени - $253,6 \pm 16,1$ мин ($p < 0,05$).

Оценка объема кровопотери свидетельствовала о том, что в группе 3 – у больных, которым выполнялись паллиативные хирургические операции, ее объем был минимальным - $301,3 \pm 55,1$ мл. У пациентов, которым была выполнена атипичная резекция печени, значение данного показателя было достоверно выше $477,2 \pm 71,5$ мл ($p < 0,05$). Максимальным был объем кровопотери в группе больных, которым выполнялась анатомическая резекция печени - $687,2 \pm 115,4$ мл, уровень этого показателя значимо ($p < 0,05$) превышал таковые в группе 3 и у пациентов, которым выполнялась атипичная резекция печени.

Сравнение длительности стационарного лечения больных КРР с метастазами в печень показало, что в группе 3 длительность общего пребывания больных в стационаре составила в среднем $22,3 \pm 5,4$ дней, в группе 4 - $23,6 \pm 4,3$. Длительность послеоперационного лечения в 3 группе пациентов составила $14,9 \pm 3,8$ дней, и была несколько ниже аналогичного показателя в 4 группе - $16,5 \pm 2,4$.

Оценка госпитальной летальности в группах больных с мКРР показала, что в группе 3 (паллиативные операции) умерло 2 больных (1,5 %), причинами летального исхода были в 1 случае – острое нарушение мозгового кровообращения, в 1 – острый инфаркт миокарда. В группе 4 (циторедуктивные операции) умер 1 больной (1,5 %), причиной летального исхода явилась тромбоэмболия легочной артерии.

Следует отметить, что специалисты ряда европейских стран и США стремятся к уменьшению количества оперативных вмешательств у данной

группы пациентов, мотивируя это тем, что циторедуктивные операции, обеспечивая минимальную паллиативную выгоду, способствуют повышению частоты послеоперационных осложнений и летальности [Muratore A. et al., 2007]. По их мнению, жизнеугрожающие осложнения первичной опухоли, обтурационная кишечная непроходимость, перфорация кишки, массивное кровотечение, развиваются не более чем у 20% пациентов, а малоэффективное нерадикальное хирургическое лечение значительно отодвигает начало лекарственной терапии, являющейся, по мнению ряда авторов, единственным методом позволяющим достоверно увеличить продолжительность жизни у больных этой группы [Naredi P., 2008; Wittekind C. et al., 2009].

Мы не согласны с мнением этих авторов, так как анализ выживаемости выявил лучшие показатели в группе больных после циторедуктивных операций (медиана выживаемости 35,5 мес.), по сравнению с группами больных после паллиативных операций (медиана выживаемости 16,8 мес.) и группой больных, которым проводилась только ПХТ (13,0 мес.).

А анализ частоты послеоперационных осложнений, выполненный в рамках нашего исследования у больных КРР, показал, что после паллиативных операций у 29 больных (21,6%) развились те или иные осложнения. Чаще всего имели место такие послеоперационные осложнения, как нагноение послеоперационной раны (4,5%) и несостоятельность швов кишечного анастомоза (3,7%). Реже диагностировали перитонит, острую спаечную кишечную непроходимость и послеоперационное кровотечение (2,2%). Абсцесс полости таза, пневмония, острый инфаркт миокарда и тромбоэмболия легочной артерии возникали после операции в 1,5% случаях (по 2 пациента с каждым из осложнений). У одного пациента (0,7%) в послеоперационном периоде развилось острое нарушение мозгового кровообращения.

Общая частота осложнений после циторедуктивных операций (4 группа) была практически такой же, как после паллиативных (3 группа),

составив 21,5% (14 пациентов). В данной группе чаще других были выявлены: нагноение послеоперационной раны, несостоятельность швов кишечного анастомоза, временное желчеистечение, послеоперационное кровотечение и плеврит – по 2 случая (3,1%). Отмечено по 1 случаю (1,5 %) таких осложнений, как перитонит, пневмония, плеврит, острая спаечная кишечная непроходимость, тромбоэмболия легочной артерии, послеоперационное кровотечение (не из ткани печени) и послеоперационное кровотечение из ткани печени.

Единственное интраоперационное осложнение - повреждение нижней полой вены – было отмечено в 4 группе, в группе 3 интраоперационных осложнений не было.

Необходимо отметить, что в доступной литературе имеются единичные исследования, посвященные оценке ранних результатов вмешательств по поводу метастазов печени у больных КРР. Так, в исследовании Верру Т. et al (2015) было выполнено сравнение ряда показателей раннего и отдаленного периода у больных, которым выполнялась лапароскопическая либо открытая операция по поводу метастазов печени. Анализ данных 1331 пациента выявил значимые различия в зависимости от варианта вмешательства только по показателям медианы кровопотери (163 г против 415 г, $p < 0,001$) и срока послеоперационного пребывания в стационаре (12 дней против 14 дней, $p < 0,001$), которые были достоверно ниже в группе пациентов, которым была произведена лапароскопическая резекция. В то же время пятилетние показатели безрецидивной выживаемости значимо не различались в этих группах больных.

Следующий этап нашей работы был посвящен изучению выживаемости больных с мКРР в зависимости от использованного подхода к лечению. Установлено, что продолжительность жизни пациентов в группе 1 не превышала 12 месяцев, медиана выживаемости составила 5,4 месяца. В течение первых 6 месяцев умерли 7 пациентов из 11 и остались в живых 4 (кумулятивная выживаемость составила 36,4%). За последующие 6 месяцев

погибли все 4 оставшихся пациента; таким образом, на 12-месячном сроке кумулятивная выживаемость была на нулевом уровне.

В группе 2 максимальная продолжительность жизни пациентов только после ПХТ была выше, чем в 1 группе - от 2 до 3 лет, медиана выживаемости составила 13,0 мес. Спустя первые шесть месяцев после ПХТ скончались 17 пациентов (29,3%), кумулятивная выживаемость составила 70,7%. В последующие 6 месяцев остались в живых примерно половина пациентов (30 человек), кумулятивная выживаемость составила 51,7%. Более полутора лет прожили 17 человек из данной группы (кумулятивная выживаемость 29,3%). В период от 1,5 до 2 лет после ПХТ погибли 11 пациентов, 2-летняя выживаемость составила 10,3%. В промежутке от 6 до 24 месяцев после ПХТ каждые полгода погибали 20% пациентов. Через 3 года выживших пациентов не было.

В группе 3 медиана выживаемости составила 16,8 мес, в течение первого года после паллиативной операции умерло около трети пациентов (45 человек, 33,6%) этой группы, кумулятивная выживаемость составила 66,4%. Большая часть пациентов (63 человека, 47%) погибли на втором году после вмешательства, выжили 26 пациентов, кумулятивная выживаемость составила 19,4%. За последующий год умерли еще 19 человек, к концу 3-летнего срока после операции выжили лишь 7 пациентов данной 3 группы, кумулятивная выживаемость была на уровне 5,2%, спустя год выживших не было.

В группе 4 была отмечена максимальная продолжительность жизни пациентов после циторедуктивной операции по сравнению с остальными группами больных КРР с метастазами в печени. Значение показателя кумулятивной выживаемости превысило 5 лет, медиана выживаемости в этой группе составила 35,5 мес.

В течение первых 12 месяцев после операции умерли 7 пациентов, кумулятивную выживаемость составила 89,2%. В течение следующего года погибли 16 пациентов, в живых остались 42 пациента, что составляет

примерно две трети от изначальной численности группы (64,6%). Практически столько же (15) пациентов погибли в течение третьего года после операции, кумулятивная выживаемость в этот срок была на уровне 41,5%.

В течение следующего года умерло 4 человека, к началу пятого года после операции выживаемость составила 35,4%, а спустя 5 лет после начала лечения остались в живых 20 человек, что составило 30,8% от общего числа пациентов 4 группы на момент начала исследования.

Анализ выживаемости пациентов, которым были выполнены циторедуктивные операции, в зависимости от количества и размеров метастазов показал, что минимальной была выживаемость у пациентов с наличием 4 и более метастазов, медиана выживаемости составила 19,3 месяца. Максимальная продолжительность жизни этой категории больных после операции не превышала 36 месяцев, в то время как у больных с меньшим количеством метастазов - была более 5 лет.

Через год с момента операции кумулятивная выживаемость в подгруппе больных с множественными метастазами составляла 77,8% (выжили 7 пациентов из 9), что было меньше аналогичных показателей больных с единичными метастазами (86,4%) и солитарными метастазами (94,1%).

Спустя 2 года после операции в подгруппе с множественными метастазами остались в живых только трое пациентов (33,3%), в то время как в остальных подгруппах — более половины: 14 человек (63,6 %) в подгруппе с единичными метастазами и 25 человек (73,5 %) в подгруппе с солитарными метастазами. Оставшиеся в живых через 24 месяца после операции 3 человека из подгруппы с множественными метастазами умерли в течение третьего года после операции. В то же время к концу трехлетнего послеоперационного периода кумулятивная выживаемость в подгруппе с солитарными метастазами составляла 58,8%, существенно превышая

значение аналогичного показателя в группе больных с 2-3 метастазами в печень (31,8%).

Спустя год различия по выживаемости в этих подгруппах больных были еще более выраженными: кумулятивная выживаемость составила 50,0% (17 пациентов) и 27,3% (6 пациентов) в подгруппах с солитарными и единичными метастазами в печень, соответственно.

Через 5 лет после операции среди пациентов 4 группы с единичными метастазами остались в живых 5 человек (22,7%), в то время как в подгруппе больных с солитарными метастазами выжило 15 пациентов (44,1%).

В группе пациентов с наличием 2-3 метастазов в печени (единичные метастазы) медиана выживаемости составила 27,5 месяца, у больных с одним метастазом (солитарный метастаз) значение этого показателя было максимальным - 43,4 месяца.

Таким образом, пятилетняя выживаемость больных с солитарными метастазами значительно превышала таковую в подгруппах с единичными и множественными метастазами. В подгруппах пациентов с солитарными и множественными метастазами больше всего пациентов скончались в интервале от 12 до 24 месяцев (20,6% и 44,5%, соответственно). В подгруппе с единичными метастазами максимальное количество больных (7 человек, 31,8%) погибли в течение третьего года после операции.

Полученные нами результаты в определенной мере согласуются с данными других авторов. Так, в работе Babawale S.N. et al (2015) был проведен ретроспективный анализ выживаемости пациентов с мКРР, которым была выполнена РЧА метастазов. Были выполнены резекция 105 метастазов в печени у 49 больных. Авторы показали, что 1-, 2-, 3-, 4- и 5-летняя выживаемость во всей выборке больных составила соответственно 92%, 65%, 51%, 41% и 29% соответственно.

В других исследованиях было показано, что 5-летняя выживаемость пациентов с множественными (более 3) и крупными (более 50 мм) метастазами не превышает 28-31%, в то время как в группе больных с

меньшими количеством и размерами метастазов в печени этот показатель достигает 43-47% [Headrick J.R. et al., 2001].

Многофакторный анализ, проведенный D. Eliasye et al. (2005), выявил два признака, оказывающих существенное влияние на прогноз у больных мКРР: количество метастазов (более 3) и радикальность выполненного хирургического лечения. Лучшие результаты были получены при максимальном диаметре метастаза 3 см. Превышение этого размера значительно увеличивало процент рецидивов и как следствие ухудшало отдаленные результаты [Abitabila P. et al., 2007; Mulier S. et al., 2005].

Проведенное в ходе нашего исследование изучение выживаемости пациентов в 4 группе в зависимости от типа вмешательства на печени показало, что в подгруппе больных, которым выполнялась анатомическая резекция печени, отмечена лучшая кумулятивная выживаемость во все сроки исследования, по сравнению с группой пациентов, которым была выполнена атипичная резекция печени. Так, в течение первых 12 месяцев с момента анатомической резекции умер один пациент (кумулятивная выживаемость составила 93,8%). В этот же срок с момента выполнения атипичной резекции погибли 6 пациентов (12,2%), кумулятивная выживаемость составила 87,8%.

К концу второго года после атипичной резекции в живых остался 31 человек (63,3%), уровень выживаемости был несколько меньше, чем в подгруппе пациентов, которым была выполнена анатомическая резекция (11 пациентов, 68,8 %). В течение 24 - 36 месяцев с момента операции в подгруппе с анатомической резекцией погибло 25% пациентов (4 человека), кумулятивная выживаемость составила 43,8%. В другой подгруппе в этот же период выживаемость снизилась до уровня 40,8 %, погибло 11 пациентов. В течение последующих 2 лет смертность в подгруппе с атипичной резекцией составила 3 и 2 пациента соответственно на 4 и 5 году. Таким образом, через 48 и 60 месяцев после хирургического лечения кумулятивная выживаемость составила 34,7% и 30,6%, соответственно.

Выживаемость в подгруппе с анатомической резекцией печени в аналогичные сроки наблюдения была практически на том же уровне и составила 37,5% и 31,3%, соответственно. В целом различия кумулятивной выживаемости в подгруппах пациентов с атипичной и анатомической резекцией печени в течение периода наблюдения составляла от 0,7 до 6,0 %, максимальная смертность в обеих подгруппах приходилась на второй и третий годы после оперативного вмешательства.

Сравнительная оценка данных о выживаемости больных с КРР показала, что во все сроки уровни данного показателя в группах больных, которым выполнялись циторедуктивные операции, были значимо выше по сравнению с соответствующими показателями в группе пациентов, которым выполнялись паллиативные операции.

Следует отметить появления ряда публикаций, в которых проводится сравнение клинической эффективности резекции печени и метода РЧА в лечении рассматриваемой категории больных. Так, в исследовании Lee H. Et al. (2015) выполнено сравнение результатов РЧА и резекции печени при лечении мКРР. Показано, что рецидивы поражения печени были более частыми после РЧА, чем после резекции печени ($p = 0,021$). Кривые выживаемости в группе пациентов, которым выполнялась резекция печени, были выше, чем после РЧА для больных с большими размерами метастазов (> 2 см) ($p = 0,034$), хотя при наличии одного метастаза или небольших размерах, значимых различий выявлено не было.

Сравнение медианы выживаемости показало, что если в группе 3 (паллиативные операции) ее значение составило 16,8 мес, то в группе 4 (циторедуктивные операции) у больных, которым производилась атипичная резекция, ее уровень был 34,2 мес, у пациентов, которым была выполнена анатомическая резекция, значение данного показателя составило 35,8 мес. Полученные результаты свидетельствуют о том, что выполнение циторедуктивных операций позволяет добиться увеличения средней

выживаемости больных в сроки 12 мес – на 30-40 %, через 2 года - в 3,3-3,6 раза, спустя 3 года – в 7,9-8,4 раза.

Komeda K. et al. (2015) указывают, что показания и сроки резекции метастазов в печени при КРР, остаются предметом дискуссии. Специалистами Японского общества рака толстой и прямой кишки предложена "Н-классификация" на основе максимального размера и количества метастазов. Авторами были ретроспективно проанализированы характеристики 96 пациентов с мКРР, которым была выполнена гепатэктомия. С помощью многомерного анализа исследователи показали возможность прогностической оценки с помощью этой классификации, а также продемонстрировали роль такого фактора риска, как глубина инвазии первичной опухоли (в субсерозный слой). Было сделано заключение о возможности прогноза выживаемости больных с мКРР с помощью такого рода системы у больных, которым выполняется хирургическое лечение и ПХТ.

В рамках нашего исследования также была предпринята попытка поиска факторов прогноза заболевания и эффективности лечения при колоректальном раке с метастазами в печень с использованием многомерного регрессионного анализа. Исследование показало, что наиболее значимыми для прогноза являются такие факторы, как количество метастазов и наличие билобарного поражения. Следовательно, у больных КРР с метастазами в печень необходимо учитывать эти факторы при выработке тактики их лечения и дальнейшего наблюдения.

Наши данные согласуются с результатами ряда авторов работ последних лет, в которых исследователи предпринимают попытки поиска факторов риска и прогноза у больных КРР с метастазами в печень, которые следует учитывать при выработке тактики хирургического лечения этой категории пациентов. Так, Куо I. et al. (2015) проанализировали данные 159 больных КРР, которым была выполнена резекция метастазов печени. Пациенты были сгруппированы в зависимости от того централизованно или

по периферии расположены метастазы печени. Было установлено, что у пациентов с центральными метастазами чаще отмечались несколько очагов поражения ($p=0,016$), вовлечение нескольких сегментов печени ($p=0,006$), больше были размеры метастазов ($p < 0,001$), чаще выявлялись билобарные метастазы ($p < 0,001$). 5-летняя общая выживаемость была ниже в группе больных с центральными метастазами по сравнению с группой с периферически расположенными метастазами, составив 22,4% и 34,2%, соответственно. Установлено, что метастазы первичной опухоли, расположенной в поперечной ободочной кишке, метастазы в регионарных лимфатических узлах, наличие внепеченочных метастазов, множественные поражения, слабо дифференцированные опухоли и наличие края резекции < 10 мм – все это существенные неблагоприятные прогностические факторы в отношении выживаемости данной категории больных. Анализ Кокса показал, что недостаточный размер края резекции и центральное расположение метастазов печени являются наиболее значимыми предикторами низкой общей выживаемости больных КРР с метастазами в печень.

Зориной Е.Ю., Орловой Р.В. (2013) на основании анализа литературы отечественных и зарубежных авторов выделены 5 предиктивных маркеров и мутация в генах *KRAS*, *p-53*, которые, по мнению авторов, следует использовать для прогнозирования течения опухолевого процесса у пациентов с мКРР. Авторы считают, что выделяя из общей когорты пациентов больных с благоприятным молекулярно-генетическим профилем, клиницист может запланировать оптимальную по эффективности, токсичности и стоимости противоопухолевую терапию.

Многомерный регрессионный анализ позволил нам также установить, что наиболее значимым фактором эффективности лечения является удаление метастазов в печени в объеме R0. Следует отметить, что роль хирургического края в качестве прогностического фактора дискутируется [Bodingbauer M. et al., 2007; Kokudo N. et al., 2002]. Ряд авторов считают, что удаление

первичного очага с резекцией метастатически пораженного органа (печень, легкие) в радикальном объеме (R0-резекции) позволяет добиться хороших пятилетних результатов практически у половины таких пациентов – от 20 до 50%. Так, по данным Александрова В.Б. (2001) 5-летняя выживаемость составила 31,4 %, Вашакмадзе Л.А. (2005) - 36,4 %, Патютко Ю.И. (2000) – 17,2 %, СadyB. (1998) – 30 %, SchleeJ. (1995) - 33 %,

В рамках нашего исследования значение показателя в группе 4 – у больных, которым были выполнены R0-резекция печени, составило 30,8 %. Таким образом, полученные нами данные согласуются с данными других авторов и подтверждают, что циторедуктивные резекции увеличивают продолжительность жизни больных до 5 лет и более, что убедительно обосновывает целесообразность циторедуктивных операций.

Заключительный этап нашей работы был посвящен изучению качества жизни больных после хирургического лечения мКРР. Было установлено, что выполнение циторедуктивных операций способствует долговременному повышению качества жизни пациентов, о чем свидетельствовали более высокие уровни показателя индекса Карновского в данной группе больных спустя 6-18 мес. по сравнению с соответствующим уровнем в группе пациентов, которым выполнялись паллиативные вмешательства. Очевидно, что примерно равные уровни показателя КЖ в группах больных в ранние сроки после вмешательства могут быть объяснены взаимным влиянием повышенной травматичности циторедуктивных операций по сравнению с лучшей переносимостью паллиативных вмешательств и более длительным восстановлением пациента после комбинированного хирургического лечения.

В доступной литературе имеются отдельные сообщения, посвященные оценке уровня качества жизни больных с мКРР, которые также подтверждают эффективность хирургического лечения данной категории пациентов. Например, в работе Каганова О.И., Козлова С.В. (2011) показано, что применение РЧА в лечении колоректальных метастазов при

циторедуктивных операциях позволяет повысить уровень КЖ данной категории больных. При этом авторы продемонстрировали, что эти показатели после выполнения РЧА несколько выше, чем после атипичных резекций печени.

В целом результаты проведенного исследования подтверждают, что современный подход к лечению больных метастатическим раком толстой кишки должен включать в себя комбинацию всех возможных методов лечения, направленных на улучшение выживаемости и качества жизни пациентов. Развитие хирургической техники, уменьшение послеоперационных осложнений и летальности, успехи реаниматологии и анестезиологии, внедрение в клиническую практику новых препаратов и схем лечения позволяют расширить показания к оперативным вмешательствам при КРР с метастазами в печень, однако необходимо проведение дальнейших углубленных исследований для совершенствования подходов и повышения эффективности безопасности лечения данной категории больных.

ВЫВОДЫ

1. Проведение комплексного лечения (операция + химиотерапия) у больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печень увеличивает среднюю выживаемость по сравнению с другими видами лечения. Продолжительность жизни больных КРР с метастазами в печень, получающих только симптоматическое лечение, не превышает 12 месяцев, медиана выживаемости составляет 5,4 месяца, у больных, получающих только полихимиотерапию, медиана выживаемости составляет 13,0 месяцев, а при выполнении паллиативных операций и химиотерапии - 16,8 мес, при выполнении циторедуктивных операций и химиотерапии – 35,5 мес. ($p < 0,05$).

2. Выполнение анатомических резекций печени при циторедуктивных операциях у больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печень приводит к более высокой кумулятивной выживаемости во все сроки исследования, по сравнению группой пациентов, которым выполняется атипичная резекция печени:

12-месячная выживаемость составляет соответственно 93,8 и 87,8%,
2-летняя – 68,8 и 63,3 %, 3-летняя - 43,8 и 40,8 %, 5-летняя – 31,3 и 30,6 %
($p < 0,05$).

3. Частота осложнений после выполнения циторедуктивных и паллиативных операций у больных колоректальным раком с метастазами в печень статистически значимо не различается, составляя 21,5% и 21,6% соответственно, но анатомические резекции печени сопровождаются большей частотой осложнений 25,0%, чем атипичные резекции печени 20,4%.

4. Наиболее значимыми факторами прогноза заболевания у больных колоректальным раком с метастазами в печень являются количество метастазов и наличие билобарного поражения, важнейшим фактором эффективности хирургического лечения этой категории больных является удаление метастазов в печени в объеме R0. Необходимо учитывать эти факторы при выработке тактики лечения и дальнейшего наблюдения этой категории пациентов.

5. Выполнение циторедуктивных операций больным колоректальным раком с метастазами в печень способствует долговременному повышению качества жизни этих пациентов, при этом через 6-18 мес, значения индекса Карновского достоверно превышают соответствующие уровни у пациентов, которым производятся паллиативные вмешательства.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выполнение циторедуктивной операции в качестве первого этапа комплексного лечения больных колоректальным раком с метастазами в печень целесообразно при солитарных и единичных метастазах.
2. При решении вопроса о необходимости проведения хирургического лечения больным колоректальным раком с метастазами в печень следует учитывать не только степень распространения опухолевого процесса, но и общее состояние больных и тяжесть их сопутствующей патологии.
3. Следует выполнять удаление метастазов в печени в объёме полной циторедукции (R0), при этом обязательным является осуществление необходимого объема операции по удалению первичной опухоли и лимфатических узлов (лимфодиссекции) с обязательным морфологическим исследованием.
4. Для оптимизации объема оперативного лечения больных колоректальным раком с метастазами в печень целесообразно разделять их на группы, основываясь на количестве, локализации и размере метастазов в печени.
5. Проведение послеоперационной системной полихимиотерапии больным колоректальным раком с метастазами в печень, которым первым этапом комплексного лечения выполняется циторедуктивная операция, является целесообразным, так как способствует увеличению их выживаемости.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров В.Б., Сухов Б.С., Александров К.Р. и др. Хирургическое лечение метастазов колоректального рака в печень // V Российская онкологическая конференция. – М., 2001. – С. 23-24
2. Алиев И.И., Правосудов И.В., Гуляев А.В. и др. Факторы, определяющие лимфогенное метастазирование рака прямой кишки // Вопр. онкол. – 2009. – Т. 55, № 1. – С. 99-102.
3. Алиев В.А., Барсуков Ю.А., Николаев А.В. и др. Колоректальный рак с синхронными отдаленными метастазами: обоснование циторедуктивных операций и перспективы – взгляд хирурга // Онкологическая колопроктология. – 2012. – №4. – С. 15-21.
4. Алиев В.А., Барсуков Ю.А., Давыдов М.И. Современные тенденции в лечении колоректального рака // Современные медицинские технологии. – 2013. – № 10. – С. 12-17.
5. Альперович Б.И., Журавлев В.А. Дискуссия о методах резекции печени // Анн. Хирургической гепатологии. – 2005. – Т.10, № 1. – С. 18-26.
6. Барсуков Ю.А., Алиев В.А., Черкес В.Л. и др. Циторедуктивные операции при метастатическом колоректальном раке // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2007. - № 3. – С. 15–17.
7. Барсуков Ю.А., Кныш В.И., Николаев А.В. и др. Циторедуктивные операции при диссеминированном колоректальном раке // Материалы II съезда колопроктологов России с международным участием. – Уфа. – 2007. – С. 219-220
8. Барсуков Ю.А., Кныш В.И. Современные возможности лечения колоректального рака // Современ. онкол. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 7-17.
9. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Николаев А.В. и др. Комбинированное и комплексное лечение рака прямой кишки. Методические рекомендации. - М.: Изд. группа РОНЦ, 2011.

10. Бердов Б.А., Почуев Т.П. Роль лучевой терапии в лечении первичной опухоли у больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печень // Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ. - Ташкент, 2008. - С. 503.

11. Валиев А.А., Гатауллин И.Г., Петров С.В. Иммуноморфологические аспекты диагностики колоректального рака // Актуальные проблемы колопроктологии. – М.: Медпрактика, 2005. – 174с.

12. Вашакмадзе Л.А., Сидоров Д.В., Трахтенберг А.Х. и др. Циторедуктивные операции в лечении метастатического колоректального рака // Материалы VI Всероссийского съезда онкологов. - Ростов-на-Дону, 2005. - С. 279–280.

13. Ветшев П.С., Стойко Ю.М., Крылов Н.Н. Международный конгресс по профилактике и лечению колоректального рака (хроника) // Колопроктол. – 2005. – Т. 11, № 1. – С. 44-48.

14. Воздвиженский М.О., Дудко С.М. Современные подходы к резекции метастазов в печень при колоректальном раке // Вестник Росс. Военно-мед. академии. – 2012. - № 1 (37). – С. 291-295.

15. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. - 2011. –Т.22 (3). – С. 85.

16. Давыдов М.И., Патютко Ю.И., Личиницер М.Р. и др. Современная лечебная тактика при раке прямой кишки с синхронными отдаленными метастазами // Онкологическая колопроктология. – 2014. – №1. – С. 33-39.

17. Долгушин Б.И., Патютко Ю.И., Шолохов В.Н., Костырев В.Ю. Радиочастотная термоабляция опухолей печени / Под ред. М.И. Давыдова. – М.: Практическая медицина, 2007. – 192с.

18. Ефанов М.Г. Сегментарные резекции при очаговых образованиях печени: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 22с.

19. Журавлев В.А. Анатомическая резекция печени – операция выбора. // Анналы хирургической гепатологии. – 2003. – Том 8. - №2.-С. 43-47.

20. Зорина Е.Ю., Орлова Р.В. Прогностические факторы опухолевого процесса у больных диссеминированным колоректальным раком // Онкологическая колопроктология. - 2014. - № 2. – С. 33-40.

21. Имянитов Е.Н. Клинико-молекулярные аспекты колоректального рака: этиопатогенез, профилактика, индивидуализация лечения // Практич. онкол. – 2005. – № 6. – С. 65-70.

22. Каганов О.И., Козлов С.В. Показатели качества жизни больных с диагнозом колоректальный рак после циторедуктивных операций // Колопроктология. - 2011. - № 2. – С. 18-22.

23. Кныш В.И. Рак прямой и ободочной кишки. - М.: Медицина, 1997. - С. 259–263.

24. Мерабишвили М.В. Онкологическая служба Санкт-Петербурга. – СПб., 2006. – 144с.

25. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. – СПб.: Издательский до «Нева»; М.: «ОЛМА-ПРЕСС Звездный мир», 2002. – С. 195.

26. Одарюк Т.С. Хирургия рака прямой кишки. – М.: Дедалус, 2005. – 256с.

27. Патютко Ю.И., Сагайдак И.В. Современные подходы к лечению при метастатическом поражении печени у больных колоректальным раком // Новое в терапии колоректального рака. – М., 2001. – С. 49-52.

28. Патютко Ю.И., Сагайдак И.В., Поляков А.Н. и др. Хирургическое и комбинированное лечение больных колоректальным раком с метастатическим поражением печени. // Онкологическая колопроктология. – 2011. - №1. – С. 32-39.

29. Патютко Ю.И., Чучуев Е.С., Подлужный Д.В. и др. Хирургическая тактика в лечении больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печень // Онкологическая колопроктология. - 2011. - № 2. – С.13–19.

30. Переводчикова Н.И. Химиотерапия диссеминированного колоректального рака. Человек и здоровье. - М., 2000.

31. Подлужный А.Н., Поляков М.Г. Хирургическая тактика в лечении колоректального рака с синхронными метастазами в печень // Онкологическая колопроктология. - 2011. - № 2. – С. 13.

32. Савина И.А, Моисеенко В.М., Васильев С.В., Симонов Н.Н. Показатели выживаемости больных раком ободочной кишки с отдаленными метастазами после операций различного объема // Вопросы онкологии. - 2003. - № 49 (3). – С. 340–345.

33. Самотыя Е.Е. Аденомы и рак прямой кишки. – Минск: Знание, 2006. – 267с.

34. Секачева М.И., Полищук Л.О., Багмет Н.Н., Скипенко О.Г. Результаты хирургического лечения метастатического колоректального рака после проведения лекарственной терапии с добавлением бевацизумаба // Современная онкология.- 2012. - № 2 (14). – С. 38.

35. Собин Л.Х., Господарович М.К., Виттекинд К. TNM классификация злокачественных опухолей. Международный Противораковый Союз (МПРС): М.: Логосфера, 2011. – С. 91-96.

36. Чиссов В.И., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России. – М.: Медицина, 2006. – 156с.

37. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. – 2013. 6-68с.

38. Яицкий Н.А., Седов В.М., Васильев С.В. Опухоли толстой кишки. – М.: «Медпресс-информ», 2004. – С. 320-321.

39. Abdalla E., Adam R., Bilchik A. et al. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement // Ann. Surg. Oncol. – 2006. - Vol.13. – P. 1271–1280.

40. Abdalla E.K., Vauthey J.N. Colorectal metastases: resect or ablate? // Ann. Surg. Oncol. – 2006. – Vol. 13. – P. 602–603.

41. Abdalla E.K. Total and segmental liver volume variations: Implications for liver surgery // *Surgery*. – 2004. – Vol. 135. – P. 404–410.

42. Abitabila P., Hartl U., Lange J., Maurer C.A. Radiofrequency ablation permits an effective treatment for colorectal liver metastasis // *EJSO*. - 2007. – Vol. 33. – P. 67-71.

43. Adam R., Pascal G., Castaing D. et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases // *Ann. Surg.* – 2004. – Vol.240. – P. 1052–1061.

44. Adam R., Delvart V., Pascal G. et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival // *Ann. Surg.* – 2004. – Vol. 240. – P. 644–658.

45. Adam R., de Haas R.J., Wicherts D.A. et al. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement // *J. Clin. Oncol.* - 2008. - Vol.26. – P. 3672–3680.

46. Adam R., Wicherts D.A., de Haas R.J. et al. Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality // *J. Clin. Oncol.* - 2008. – Vol.26 . – P. 1635–1641.

47. Adam R., Frilling A., Elias D. et al. Liver resection of colorectal metastases in elderly patients // *Br. J. Surg.* – 2010. – Vol. 97. – P. 366–376.

48. Adam R., Bhangui P., Poston G. et al. Is perioperative chemotherapy useful for solitary, metachronous, colorectal liver metastases? // *Ann Surg.* – 2010. - Vol.252. – P. 774–787.

49. Adam R., de Haas R., Wicherts D. et al. Concomitant extrahepatic disease in patients with colorectal liver metastases: when is there a place for surgery? // *Ann Surg.* – 2011. – Vol. 253. – P. 349–359.

50. Adam R., De Gramont A., Figueras J. et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus // *Oncologist.* – 2012. – Vol. 17. – P. 1225–1239.

51. Alberts S., Horvath W., Sternfeld W. et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal

cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study // *J. Clin. Oncol.* - 2005. - Vol.23. – P. 9243–9249.

52. Aldrighetti L., Castoldi R., Di Palo S. et al. Prognostic factors for long-term outcome of hepatic resection for colorectal liver metastases // *Chir. Ital.* – 2005. – Vol.57. – P. 555–570.

53. Aloia T., Sebagh M., Plasse M. et al. Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases // *J. Clin. Oncol.* - 2006. - Vol.24. - P. 4983–4990.

54. Altekruse S.F., Kosary C.L., Krapcho M. et al., eds. SEER Cancer Statistic Review, 1975-2007, based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER Web site 2010. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Available at [http:// seer.cancer.gov/csr1975_2007/](http://seer.cancer.gov/csr1975_2007/), accessed June 6, 2010.

55. Altendorf-Hofmann A., Scheele J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma // *Surg. Oncol. Clin.* – 2003. – Vol. 12. – P. 165–192.

56. Amit S.S., Steven A., Rene A. Accomplishments in 2007 in the management of curable metastatic colorectal cancer // *Gastrointest. Cancer Res.* – 2007. – Vol.1. – P. 13-18.

57. Andreou A., Aloia T.A., Brouquet A. et al. Margin status remains an important determinant of survival after surgical resection of colorectal liver metastases in the era of modern chemotherapy // *Ann. Surg.* – 2013. – Vol.257. - P. 1079–1088.

58. Andre T. et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial // *J. Clin. Oncol.* – Vol.27 (19). – 2009. – P. 3109-3116.

59. Andres A., Toso C., Adam R. et al. A survival analysis of the liver-first reversed management of advanced simultaneous colorectal liver metastases: a LiverMetSurvey-based study // *Ann. Surg.* – 2012. – Vol.256. – P. 772–778.

60. Are C., Gonen M., Zazzali K. et al. The impact of margins on outcome after hepatic resection for colorectal metastasis // *Ann. Surg.* – 2007. – Vol.246. – P. 295–300.

61. Arita J., Ono Y., Takahashi M. et al. Routine Preoperative Liver-Specific Magnetic Resonance Imaging Does Not Exclude the Necessity of Contrast-Enhanced Intraoperative Ultrasound in Hepatic Resection for Colorectal Liver Metastasis // *Ann. Surg.* - 2015. - Jan 23. [Epub ahead of print]

62. Arru M., Aldrighetti L., Castoldi R. et al. Analysis of prognostic factors influencing long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer // *World J. Surg.* – 2008. – Vol.32. – P. 93–103.

63. Assenat E., Desseigne F., Thezenas S. et al. Cetuximab plus FOLFIRINOX (ERBIRINOX) as first-line treatment for unresectable metastatic colorectal cancer: a phase II trial // *Oncologist.* – 2011. - Vol.16. – P. 1557–1564.

64. Ayez N., Lalmahomed Z.S., van der Pool A.E. et al. Is the clinical risk score for patients with colorectal liver metastases still useable in the era of effective neoadjuvant chemotherapy // *Ann. Surg. Oncol.* – 2011. – Vol.18. – P.2757–2763.

65. Babawale S.N., Jensen T.M., Frukjir J.B. Long-term survival following radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: A retrospective study // *World J. Gastrointest. Surg.* – 2015. – Vol.7(3). – P. 33-38.

66. Balkwill F.R., Mantovani A. Cancer-related inflammation: common themes and therapeutic opportunities // *Semin. Cancer. Biol.* - 2012. – Vol.22. – P.33–40.

67. Barone C., Nuzzo G., Cassano A. et al. Final analysis of colorectal cancer patients treated with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid neoadjuvant chemotherapy for unresectable liver metastases // *Br. J. Cancer* – 2007. – Vol.97. – P. 1035–1039.

68. Bathe O., Ernst S., Sutherland F. et al. A phase II experience with neoadjuvant irinotecan (CPT-11), 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) for colorectal liver metastases // *BMC Cancer.* - 2009. - 9: 156.

69. Bennett J.J., Schmidt C.R., Klimstra D.S. et al. Perihepatic lymph node micrometastases impact outcome after partial hepatectomy for colorectal metastases // *Ann. Surg. Oncol.* – 2008. – Vol.15. – P. 1130–1136.

70. Benoist S., Brouquet A., Penna C. et al. Complete Response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? // *J. Clin. Oncol.* - 2006. – Vol.24. – P. 3939–3945.

71. Beppu T., Wakabayashi G., Hasegawa K. et al. Long-term and perioperative outcomes of laparoscopic versus open liver resection for colorectal liver metastases with propensity score matching: a multi-institutional Japanese study // *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* – 2015. - Apr 22. [Epub ahead of print]

72. Bertorelle R., Briarava M., Rampazzo E. et al. Telomerase is an independent prognostic marker of overall survival in patients with colorectal cancer // *Br. J. Cancer.* – 2013. – Vol.108. – P.278–284.

73. Blazer D.G., Kishi Y., Maru D.M. et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol.26. – P. 5344–5351.

74. Blumgart L.H. *Surgery of the Liver and Biliary Trac.* - New York: Churchill Livingstone 2006; Fourth Edition; 2. – P. 1341.

75. Bodingbauer M., Tamandl D., Schmid K. et al. Size of surgical margin does not influence recurrence rates after curative liver resection for colorectal cancer liver metastases // *Br. J. Surg.* - 2007. – Vol. 94(9). – P. 1133-1138.

76. Bokemeyer C., Bondarenko I., Hartmann J. et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study // *Ann. Oncol.* – 2011. - Vol.22. – P.1535–1546.

77. Bokemeyer C., Bondarenko I., Makhson A. et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol.27. – P. 663–671.

78. Bosset J.F., Collette L., Calais G. et al. EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer // *New England J. Med.* – 2006. – Vol. 355, № 11. – P. 1114-1123.

79. Bouchahda M., Adam R., Giacchetti S. et al. Rescue chemotherapy using multidrug chronomodulated hepatic arterial infusion for patients with heavily pretreated metastatic colorectal cancer // *Cancer.* – 2009. - Vol.115. – P. 4990–4999.

80. Braendengen M.M., Tveit K.M., Berglund A. et al. Randomized phase 111 study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer // *Clinic. Oncol.* – 2008. – Vol. 26, № 1. – P. 87-94.

81. Bredt L.C., Rachid A. Predictors of recurrence after a first hepatectomy for colorectal cancer liver metastases: a retrospective analysis // *World Journal of Surgical Oncology.* - 2014. – Vol. 12. – P. 391.

82. Brouquet A., Zimmitti G., Kopetz S. et al. Multicenter validation study of pathologic response and tumor thickness at the tumor-normal liver interface as independent predictors of disease-free survival after preoperative chemotherapy and surgery for colorectal liver metastases // *Cancer.* – 2013. - Vol.119. – P. 2778–2788.

83. Cady B. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome // *Ann. surg.* – 1998. – Vol. 227. – P. 566–571.

84. Cardona K., Mastrodomenico P., D'Amico F. et al. Detailed pathologic characteristics of the primary colorectal tumor independently predict outcome after hepatectomy for metastases // *Ann. Surg. Oncol.* – 2013. - Vol.20. – P. 148–154.

85. Carpizo D.R., Are C., Jarnagin W. et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single center // *Ann. Surg. Oncol.* – 2009. – Vol.16. – P. 2138–2146.

86. Chami L., Lassau N., Malka D. et al. Benefits of contrast-enhanced sonography for the detection of liver lesions: comparison with histologic findings // *Am. J. Roentgenol.* -2008. – Vol. 190. – P. 683–690.

87. Cheng K.C., Loeb L.A. Hereditary Colorectal Cancer // *J. Clinical Oncol.* – 2008. – Vol. 22, № 16. – P. 3284-3292.

88. Chiappa A., Bertani E., Makuuchi M. et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by hepatectomy for primarily resectable colorectal cancer liver metastases // *Hepatogastroenterology.* - 2009. - Vol. 56. – P. 829–834.

89. Choti M.A. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases // *Ann. Surg.* – 2002. – Vol. 235. – P. 759–766.

90. Chun Y.S., Vauthey J-N., Boonsirikamchai P. et al. Association of computed tomography morphologic criteria with pathologic response and survival in patients treated with bevacizumab for colorectal liver metastases // *JAMA.* - 2009. - Vol.302. – P. 2338–2344.

91. Clavien P.-A., Petrowsky H., DeOliveira M., Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation // *New Engl. J. Med.* – 2007. – Vol.356. – P. 1545–1559.

92. Cromwell D.M., Moore R.D., Brensinger J.D. et al Cost analysis of alternative approaches to colorectal screening in familial adenomatous polyposis // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 114. – P. 893-901.

93. Dave R.V., Pathak S., White A.D. et al. Outcome after liver resection in patients presenting with simultaneous hepatopulmonary colorectal metastases // *Br. J. Surg.* – 2015. – Vol. 102 (3). - P. 261-268.

94. De Baere T., Risse O., Kuoch V. et al. Adverse events during radiofrequency treatment of 582 hepatic tumors // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2003. – Vol. 181. – P. 695–700.

95. De Haas R., Wicherts D., Flores E. et al. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? // *Ann. Surg.* – 2008. – Vol. 248. – P. 626–637.

96. De Haas R.J., Wicherts D.A., Flores E. et al. Tumor marker evolution: comparison with imaging for assessment of response to chemotherapy in patients with colorectal liver metastases // *Ann. Surg. Oncol.* – 2010. – Vol.17. – P. 1010 – 1023.

97. Delaunoy T., Alberts S., Sargent D. et al. Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer: experience from Intergroup N9741 // *Ann. Oncol.* – 2005. – Vol.16. – P. 425–429.

98. De Matteo R.P., Palese C., Jarnagin W.R. et al. Anatomic Segmental Hepatic Resection Is Superior to Wedge Resection as an Oncologic Operation for Colorectal Liver Metastases // *J. Gastrointest. Surg.* - 2000. – Vol. 4. – P. 178-184.

99. Domont J., Pawlik T.M., Boige V. et al. Catalytic subunit of human telomerase reverse transcriptase is an independent predictor of survival in patients undergoing curative resection of hepatic colorectal metastases: a multicenter analysis // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol.23. - P. 3086–3093.

100. Douillard J., Siena S., Cassidy J. et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol.28. – P. 4697–4705.

101. Elias D., Di P.D., Gachot B. et al. Liver abscess after radiofrequency ablation of tumors in patients with a biliary tract procedure // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 2006. – Vol. 30. – P. 823–827.

102. Elias D., Liberale G., Vernerey D. et al. Hepatic and Extrahepatic Colorectal Metastases: When Resectable, Their Localization Does Not Matter, But Their Total Number Has a Prognostic Effect // *Ann. Surg. Oncol.* - 2005. – Vol.12 – Vol. 11. – P. 900-999.

103. Engstrom P. Colon cancer, version 2.2011. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.

104. Erlichman C.C., Daniel J. New treatment options for colorectal cancer // *New England J. Med.* – 2006. – Vol. 12. – P. 1234-1242.

105. 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. – Vol.25. – P. 1670–1676.

106. Farid S.G., Aldouri A., Morris-Stiff G. et al. Correlation between postoperative infective complications and long-term outcomes after hepatic resection for colorectal liver metastasis // *Ann. Surg.* - 2010. – Vol.251. – P. 91–100.

107. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality World: IARC Cancer Base No.10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available at [http://globocan.iar/fr](http://globocan.iar.fr), accessed June 26, 20011.

108. Feroci F., Fong Y. Use of clinical score to stage and predict outcome of hepatic resection of metastatic colorectal cancer // *J. Surg. Oncol.* – 2010. – Vol.102. – P. 914–921.

109. Ferrero A. Postoperative liver dysfunction and future remnant liver: Where is the limit? Results of a prospective study // *World. J. Surg.* – 2007. – Vol. 31. – P. 1643–1651.

110. Ferrero A., Russolillo N., Vigano L. et al. Does Pringle maneuver affect survival in patients with colorectal liver metastases // *World J. Surg.* – 2010. – Vol.34. – P. 2418–2425.

111. Figueras J., Burdio F., Ramos E. et al. Effect of subcentimeter nonpositive resection margin on hepatic recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. Evidences from 663 liver resections // *Ann. Oncol.* – 2007. – Vol.18. – P. 1190–1195.

112. Folprecht G., Gruenberger T., Bechstein W. et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase II trial // *Lancet Oncol.* – 2010. – Vol.11. – P. 38–47.

113. Fong Y., Fortner J., Sun R.L. et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases // *Ann. Surg.* – 1999. – Vol.230. – P. 309–321.

114. Gall F.P., Scheele J. Die operative Therapie von Lebermetastasen. In: Schildberg FW (ed) *Chirurgische Behandlung von Tumormetastasen* // Bibliomed. Melsungen. - 1986. – P. 223-240.

115. Giantonio B., Catalano P., Meropol N. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (folfox4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200 // *J. Clin. Oncol.* – 2007. - Vol.25. – P. 1539–1544.

116. Gillams A.R., Lees W.R. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases // *Abdom. Imaging.* – 2005. – Vol. 30. – P. 419–426.

117. Giuliante F., Ardito F., Pulitano C. et al. Does hepatic pedicle clamping affect disease-free survival following liver resection for colorectal metastases // *Ann. Surg.* – 2010. – Vol.252. - P. 1020–1026.

118. Goslin R. Factors influencing survival in patients with hepatic metastases from adenocarcinoma of the colon or rectum // *Dis. Colon Rectum.* – 1982. – Vol. 25. – P. 749–754.

119. Groot Koerkamp B., Rahbari N.N., Buchler M.W. et al. Circulating tumor cells and prognosis of patients with resectable colorectal liver metastases or widespread metastatic colorectal cancer: a meta-analysis // *Ann. Surg. Oncol.* – 2013. – Vol.20. – P. 2156–2165.

120. Gruenberger B., Scheithauer W., Punzengruber R. et al. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in potentially curable colorectal cancer liver metastases // *BMC Cancer.* – 2008. – Vol. 25. – P. 120.

121. Habib N.A., Koh M.K., Zografos G. et al. Elective hepatic resection for benign and malignant liver disease: early results // *Br. J. Surg.* – 1993. – Vol.80 (8). – P. 1039-1041.

122. Habib N.A. Early mortality in 100 consecutive liver resections in 96 patients with benign and malignant liver tumors // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 1995. – Vol.77 (2). – P. 107-110.
123. Hamy A., Baron O., Bennouna J. et al. Resection of hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal cancer // *Am. J. Clin. Oncol.* - 2001. – Vol. 24. – P. 607—609.
124. Headrick J.R., Miller D.L., Nagorney D.M. et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer // *Ann. Thorac. Surg.* - 2001. – Vol.71. – P. 975-979.
125. Helling T.S., Blondeau B. Anatomic segmental resection compared to major hepatectomy in the treatment of liver neoplasms // *HPB (Oxford)*. – 2005. – Vol. 7, № 3. – P. 222-225.
126. House M.G., Ito H., Gonen M. et al. Survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: trends in outcomes for 1,600 patients during two decades at a single institution // *J. Am. Coll. Surg.* – 2010. – Vol.210. – P. 744–752.
127. Huang C.J., Teng H.W., Chien C.C. et al. Prognostic significance of C-reactive protein polymorphism and KRAS/BRAF in synchronous liver metastasis from colorectal cancer // *PLoS One*. – 2013. – Vol.8. - P65117.
128. Inoue M., Ohta M., Iuchi K. et al. Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma // *Ann. Thorac. Surg.* – 2004. – Vol.78. – P. 238–244.
129. Ivanecz A., Kavalari R., Palfy M. et al. Can we improve the clinical risk score the prognostic value of p53, Ki-67 and thymidylate synthase in patients undergoing radical resection of colorectal liver metastases // *HPB (Oxford)*. - 2013. [Epub ahead of print]
130. Jaeck D. A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases // *Ann. Surg.* – 2004. – Vol. 240. – P. 1037–1049.

131. Jiao L.R., Navarra G., Weber J.C., Havlik R., Nicholls J.P., Habib N.A. Radiofrequency assisted liver resection - a novel technique // *Hepatogastroenterology*. – 2005. – Vol.52 (66). – P. 1685-1687.
132. John S.K., Robinson S.M., Rehman S. et al. Prognostic Factors and Survival after Resection of Colorectal Liver Metastasis in the Era of Preoperative Chemotherapy: An 11-Year Single-Centre Study // *Dig. Surg.* – 2013. – Vol.30. - P. 293–301.
133. Jovine E., Biolchini F., Talarico F. et al. Major hepatectomy in patients with synchronous colorectal liver metastases: whether or not a contraindication to simultaneous colorectal and liver resection? // *Colorectal Dis.* – 2007. – Vol. 9. - №3. – P. 245-252.
134. Kanas G.P., Taylor A., Primrose J.N. et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors // *Clin. Epidemiol.* - 2012. – Vol.4. – P. 283–301.
135. Karagkounis G., Torbenson M.S., Daniel H.D. et al. Incidence and prognostic impact of KRAS and BRAF mutation in patients undergoing liver surgery for colorectal metastases // *Cancer*. – 2013. – Vol.119. – P. 4137–4144.
136. 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. - Vol.243. - P. 1–7.
137. Kattan M.W., Gonen M., Jarnagin W.R. et al. A nomogram for predicting disease-specific survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer // *Ann. Surg.* – 2008. – Vol.247. – P. 282–287.
138. Kishi Y., Kopetz S., Chun Y.S. et al. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in patients with colorectal liver metastases treated with systemic chemotherapy // *Ann. Surg. Oncol.* – 2009. – Vol.16. – P. 614–622.
139. Klinger M., Tamandl D., Eipeldauer S. et al. Bevacizumab improves pathological response of colorectal cancer liver metastases treated with XELOX/FOLFOX // *Ann. Surg. Oncol.* – 2010. – Vol.17. – P. 2059–2065.

140. Knijn N., de Ridder J.A., Punt C.J. et al. Histopathological evaluation of resected colorectal cancer liver metastases: what should be done // *Histopathology*. – 2013. – Vol.63. – P. 149–156.

141. Koch M., Kienle P., Hinz U. et al. Detection of hematogenous tumor cell dissemination predicts tumor relapse in patients undergoing surgical resection of colorectal liver metastases // *Ann. Surg.* - 2005. – Vol.241. – P. 199–205.

142. Kokudo N., Miki Y., Sugai S. et al. Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma: minimum surgical margins for successful resection. // *Arch Surg* . – 2002. – Vol. 137. – P. 833-840.

143. Komeda K., Hayashi M., Inoue Y. et al. A new strategy with a grading system for liver metastases from colorectal cancer // *Hepatogastroenterology*. – 2015. – Vol.62 (137). – P. 111-117.

144. Kopetz S., Chang G., Overman M. et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 3677–3683.

145. Kopetz S., Hoff P., Morris J. et al. Phase II trial of infusional fluorouracil, irinotecan, and bevacizumab for metastatic colorectal cancer: efficacy and circulating angiogenic biomarkers associated with therapeutic resistance // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol.28. – P. 453–459.

146. Kozloff M., Yood M., Berlin J. Clinical outcomes associated with bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer: the BRiTE observational cohort study // *Oncologist*. – 2009. – Vol. 14. – P. 862–870.

147. Kuo I.M., Huang S.F., Chiang J.M. et al. Clinical features and prognosis in hepatectomy for colorectal cancer with centrally located liver metastasis // *World J. Surg. Oncol.* – 2015. – Vol.13. – P. 92.

148. Laweus D., Taylor I. Chemotherapy for colorectal cancer – an overview of current managements for surgeon. // *Eur.J.Surg.Oncol.* – 2005. Vol.31. - №9. – P. 932-41.

149. Lee H., Heo J.S., Cho Y.B. et al. Hepatectomy vs radiofrequency ablation for colorectal liver metastasis: a propensity score analysis // *World J. Gastroenterol.* - 2015. – Vol.21(11). – P. 3300-3307.

150. Leone F., Marino D., Artale S. et al. Phase II trial of panitumumab in combination with oxaliplatin and capecitabine chemotherapy as 1st line therapy in patients with colorectal cancer and advanced liver metastases: the Metapan study // In: *Proceedings of the ESMO Meeting, 2012.* - 605p.

151. Leporrier J., Maurel J., Chiche L. et al. A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer // *Br. J. Surg.* – 2006. - Vol.93. – P. 465–474.

152. Lieberman D. Progress and challenges in colorectal cancer screening and surveillance // *Gastroenterology.* – 2010. – Vol. 138. – P. 2115-2126.

153. Linardou H., Dahabreh I.J., Kanaloupiti D. et al. Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer // *Lancet Oncol.* - 2008. – Vol.9. - P. 962–972.

154. Lind G., Thorstensen L., Lovig T., Lothe R. A CpG island hypermethylation profile of primary colorectal carcinomas and colon cancer cell lines // *Mol. Cancer.* – 2004. – Vol. 3. – P. 1476-1498.

155. Livraghi T., Solbiati L., Meloni M.F. et al. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radiofrequency ablation: complications encountered in a multicenter study // *Radiology.* - 2003. – Vol. 226. – P. 441–451.

156. Mann C.D., Metcalfe M.S., Leopardi L.N., Maddern G.J. The clinical risk score: emerging as a reliable preoperative prognostic index in hepatectomy for colorectal metastases // *Arch. Surg.* – 2004. – Vol.139. - P. 1168–1172.

157. Maithel S.K., Gonen M., Ito H. et al. Improving the clinical risk score: an analysis of molecular biomarkers in the era of modern chemotherapy for resectable hepatic colorectal cancer metastases // *Surgery.* – 2012. – Vol.151. - P. 162–170.

158. Makuuchi M. Ultrasonically guided subsegmentectomy // *Surg. Gynecol. Obstet.*- 1985. – Vol.161. – P. 346-350.

159. Malik H.Z., Prasad K.R., Halazun K.J. et al. Preoperative prognostic score for predicting survival after hepatic resection for colorectal liver metastases // *Ann. Surg.* – 2007. - Vol.246. – P. 806–814.

160. Margonis G.A., Spolverato G., Kim Y. et al. Intraoperative surgical margin re-resection for colorectal liver metastasis: is it worth the effort? // *J. Gastrointest. Surg.* – 2015. – Vol.19 (4). – P. 699-707.

161. Markowitz S.D., Bertagnolli M.M. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer // *N Engl. J. Med.* – 2009. – Vol.361. - P.2449–2460.

162. Martin R., Augenstein V., Reuter N. et al. Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal cancer liver metastases // *J. Am. Coll. Surg.* – 2008. – Vol. 208. – P. 842–850.

163. Maru D.M., Kopetz S., Boonsirikamchai P. et al. Tumor thickness at the tumor-normal interface: a novel pathologic indicator of chemotherapy response in hepatic colorectal metastases // *Am. J. Surg. Pathol.* - 2010. – Vol.34. – P. 1287–1294.

164. Masi G., Loupakis F., Salvatore L. et al. Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a phase II trial // *Lancet Oncol.* – 2010. - Vol.11. – P. 845–852.

165. Mavros M.N., De Jong M., Dogeas E. et al. Impact of complications on long-term survival after resection of colorectal liver metastases // *Br. J. Surg.* – 2013. – Vol.100. – P. 711–718.

166. Mayo S.C., Heckman J.E., Shore A.D. et al. Shifting trends in liver-directed management of patients with colorectal liver metastasis: a population-based analysis // *Surgery.* – 2011. - Vol.150. – P. 204–216.

167. Mehta K.R., Nakao K., Zuraek M.B. et al. Fractional genomic alteration detected by array-based comparative genomic hybridization

independently predicts survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer // *Clin. Cancer Res.* – 2005. – Vol.11. – P. 1791–1797.

168. Merkel S., Bialecki D., Meyer T. et al. Comparison of clinical risk scores predicting prognosis after resection of colorectal liver metastases // *J. Surg. Oncol.* – 2009. – Vol.100. - P. 349–357.

169. Mitry E., Fields A., Bleiberg H. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 4906–4911.

170. Mulier S., Ni Y., Jamart J. et al. Local Recurrence After Hepatic Radiofrequency Coagulation Multivariate Meta-Analysis and Review of Contributing Factors // *Ann. Surg.* - 2005. – Vol.242. – P. 158-171.

171. Muratore A., Zorzi D., Bouzari H. et al. Asymptomatic colorectal cancer with un-resectable liver metastases: immediate colorectal resection or upfront systemic chemotherapy? // *Ann. Surg. Oncol.* - 2007. – Vol.14 (2). – P. 766–770.

172. Naredi P. Databases of hepatic resection for metastatic colorectal cancer--useful aids for clinical decision-making // *Surg. Oncol.* - 2008. – Vol.17 (1). – P. 15–16.

173. Nash G.M., Gimbel M., Shia J. et al. KRAS mutation correlates with accelerated metastatic progression in patients with colorectal liver metastases // *Ann. Surg. Oncol.* – 2010. – Vol.17. – P. 572–578.

174. Nathan H., De Jong M.C., Pulitano C. et al.. Conditional survival after surgical resection of colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 949 patients // *J. Am. Coll Surg.* – 2010. – Vol.210. – P. 755–764.

175. Navarra G., Ayav A., Weber J.C., Jensen S.L., Smadga C., Nicholls J.P., Habib N.A., Jiao L.R. Short- and-long term results of intraoperative radiofrequency ablation of liver metastases // *Int. J. Colorectal Dis.* - 2005. – Vol.20 (6). – P. 521-528.

176. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Colon Cancer (2013) Version 1.2013. Fort Washington, PA: NCCN; - 2013. - Available at:http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.

177. Niekel M., Bipat S., Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment // *Radiology*. – 2010. – Vol. 257. – P. 674–684.

178. Nordlinger B. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Francaise de Chirurgie // Cancer*. – 1996. – Vol. 77. – P.1254–1262.

179. Nordlinger B., Sorbye H., Glimelius B. et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial // *Lancet*. - 2008. – Vol.371. – P. 1007–1016.

180. Nordlinger B., Sorbye H., Glimelius B. et al. EORTC liver metastases intergroup randomized phase III study 40983: long-term survival results // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30 (Suppl.). – Abstr. 3508.

181. Nordlinger B., Vauthey J., Poston G. et al. The timing of chemotherapy and surgery for the treatment of colorectal liver metastases // *Clin. Colorectal Cancer*. – 2010. – Vol. 9. –P. 212–218.

182. Nuzzo G., Giuliante F., Ardito F. et al. Influence of surgical margin on type of recurrence after liver resection for colorectal metastases: a single-center experience // *Surgery*. - 2008. – Vol. 143(3). – P. 384-393.

183. Oshowo A., Gillams A., Harrison E. et al. Comparison of resection and radiofrequency ablation for treatment of solitary colorectal liver metastases // *Br. J. Surg.* - 2003. – Vol. 90. – P. 1240–1243.

184. Pai M., Frampton A., Mikhail S. et al. Radiofrequency assisted liver resection: analysis of 604 consecutive cases // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol.38 (3). – P. 274-280.

185. Park J.W., Chang H.J., Kim B.C. et al. Clinical validity of tissue carcinoembryonic antigen expression as ancillary to serum carcinoembryonic antigen concentration in patients curatively resected for colorectal cancer // *Colorectal Dis.* – 2013. - Vol.15. – P. 503–511.

186. Paschos K.A., Bird N. Current diagnostic and therapeutic approaches for colorectal cancer liver metastasis. // *Hippokratia/* - 2008. – Vol.12. - №3. – P.132-138.

187. Pawlik T.M., Abdalla E.K., Ellis L.M. et al. Debunking dogma: surgery for four or more colorectal liver metastases is justified // *J. Gastrointest. Surg.* – 2006. – Vol.10. - P. 240–248.

188. Pawlik T.M., Gruenberger T., Wigmore S.J. et al. Liver resection for colorectal metastases in presence of extrahepatic disease: results from an international multi-institutional analysis. // *Ann. Surg.Oncol.* – 2011. – Vol.18. - №5. – P. 1380-1388.

189. Pawlik T.M., Scoggins C.R., Zorzi D. et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases // *Ann. Surg.* – 2005. – Vol.241. – P. 715–722.

190. Pawlik T.M., Vauthey J.N. Surgical margins during hepatic surgery for colorectal liver metastases: complete resection not millimeters defines outcome // *Ann. Surg. Oncol.* – 2008. – Vol.15. – P. 677–679.

191. Pendas-Franco N., Aguilera O., Pereira F. Vitamin D and Wnt/beta-catenin pathway in colon cancer: role and regulation of DICKKOPF genes // *Anticancer Res.* – 2008. – Vol. 28, № 5 A. – P. 2613-2623.

192. Popovici V., Budinska E., Tejpar S. et al. Identification of a poor-prognosis BRAF-mutant-like population of patients with colon cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2012. –Vol.30. – P. 1288–1295.

193. Poultsides G.A., Bao F., Servais E.L. et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy in colorectal liver metastases: fibrosis, not necrosis, predicts outcome // *Ann. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol.19 (9). – P. 2797-2804.

194. Poultides G.A., Servais E.L., Saltz L.B. et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol.27 (20). – P.3379-3384.

195. Pucciarelli S., Rampazzo E., Briarava M. et al. Telomere-specific reverse transcriptase (hTERT) and cell-free RNA in plasma as predictors of pathologic tumor response in rectal cancer patients receiving neoadjuvant chemoradiotherapy // *Ann. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol.19. – P. 3089–3096.

196. Pulitano C., Bodingbauer M., Aldrighetti L. et al. Liver resection for colorectal metastases in presence of extrahepatic disease: results from an international multi-institutional analysis // *Ann. Surg. Oncol.* – 2011. – Vol.18. – P.1380–1388.

197. Redaelli C.A., Wagner N., Krahenbuhl L. et al.] Liver Surgery in the Era of Tissue-preserving Resections: Early and Late Outcome in Patients with Primary and Secondary Hepatic Tumors // *World J. Surg.* – 2002. – Vol. 26. – P.1126-1132.

198. Reddy S., Barbas A., Clary B. Synchronous colorectal liver metastases: is it time to reconsider traditional paradigms of management? // *Ann. Surg. Oncol.* – 2009. - Vol.16. – P. 2395–2410.

199. Reddy S., Pawlik T., Zorzi D. et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis // *Ann Surg Oncol.* – 2007. – Vol.14. – P. 3481–3491.

200. Rees M., Tekkis P.P., Welsh F.K. et al. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients // *Ann. Surg.* – 2008. - Vol.247. – P. 125–135.

201. Reissfelder C., Rahbari N.N., Koch M. et al. Validation of prognostic scoring systems for patients undergoing resection of colorectal cancer liver metastases // *Ann. Surg. Oncol.* – 2009. – Vol.16. – P. 3279–3288.

202. Ribero D., Wang H., Donadon M. et al. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with

oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases // *Cancer*. – 2007. – Vol. 110. – P. 2761–2767.

203. Robertson D., Stukel T., Gottlieb D. et al. Survival after hepatic resection of colorectal cancer metastases // *Cancer*. – 2009. - Vol.115. – P. 752–759.

204. Rubbia-Brandt L., Giostra E., Brezault C. et al. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery // *Ann. Oncol.* – 2007. – Vol.18. – P. 299–304.

205. Saltz L.B., Douillard J.Y. Adjuvant therapy for colorectal cancer // *New England J. Med.* – 2006. – Vol. 1. – P. 6-15.

206. Saltz L., Clarke S., Diaz-Rubio E. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study // *J. Clin. Oncol.* – 2008. - Vol.26. – P. 2013–2019.

207. Sanoff H., Sargent D., Campbell M. et al. Five-year data and prognostic factor analysis of oxaliplatin and irinotecan combinations for advanced colorectal cancer: N9741 // *J. Clin. Oncol.* – 2008. - Vol.26. – P. 5721–5727.

208. Sawyers C.L., Abate-Shen C., Anderson K.C. et al. AACR Cancer Progress Report 2013 // *Clin. Cancer Res.* – 2013. – Vol.19. - P. 94–98.

209. Scheele J. Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries // *Surgery*. – 1991. – Vol. 110. – P. 13–29.

210. Scheele J., Stang R., Altendorf-Hofmann A. et al. Resection of colorectal liver metastases // *World J. Surg.* – 1995. – Vol.19 (1). – P. 59-71.

211. Scheele J. Neue Möglichkeiten in der Behandlung von Metastasen — aus der Sicht des Chirurgen. In: Bundesärztekammer. Fortschritt und Fortbildung in der Medizin. - Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 1988. – 18p.

212. Shah U., Goldberg R. Dealing with discordance: managing a case where the patient looks better and the CT scan looks worse // *Gastrointest. Cancer Res.* – 2008. - Vol.2. - P. 45–46.

213. Shimomura M., Hinoi T., Kuroda S. et al. Overexpression of Hypoxia Inducible Factor-1 Alpha is an Independent Risk Factor for Recurrence After Curative Resection of Colorectal Liver Metastases // *Ann. Surg. Oncol.* – 2013. - [Epub ahead of print]

214. Siegel R., Ward E., Brawley O. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths // *CA Cancer J. Clin.* – 2011. – Vol. 61. – P. 212–236.

215. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2013 // *CA Cancer J. Clin.* - 2013. - Vol.63. – P. 11–30.

216. Spolverato G., Ejaz A., Azad N., Pawlik T. Surgery for colorectal liver metastases: The evolution of determining prognosis // *World J. Gastrointest. Oncol.* – 2013. – Vol.15. – Vol. 5 (12). – P. 207–221.

217. Smith D.L., Soria J.C., Morat L. et al. Human telomerase reverse transcriptase (hTERT) and Ki-67 are better predictors of survival than established clinical indicators in patients undergoing curative hepatic resection for colorectal metastases // *Ann. Surg. Oncol.* - 2004. – Vol.11. – P. 45–51.

218. Smith M.D., McCall J.L. Systematic review of tumour number and outcome after radical treatment of colorectal liver metastases // *Br. J. Surg.* – 2009. – Vol.96. – P. 1101–1113.

219. Sorbye H., Mauer M., Gruenberger T. et al. Predictive factors for the benefit of perioperative FOLFOX for resectable liver metastasis in colorectal cancer patients (EORTC Intergroup Trial 40983) // *Ann. Surg.* – 2012. - Vol.255. – P. 534–539.

220. Souglakos J., Androulakis N., Syrigos K. et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG) // *Br. J. Cancer.* – 2006. – Vol. 94. - P. 798–805.

221. Stein A., Glockzin G., Wienke A. et al. Treatment with bevacizumab and FOLFOXIRI in patients with advanced colorectal cancer: presentation of two

novel trials (CHARTA and PERIMAX) and review of the literature // *BMC Cancer*. – 2012. – Vol. 12. – P. 356.

222. Suarez J. Chemotherapy vs chemoradiotherapy as neoadjuvant treatment for metastatic rectal cancer: a study of local control // *Ann. Oncol.* – 2010. – Vol.21 (suppl. 1). post 85. – P. 46.

223. Tan M.C., Butte J.M., Gonen M. et al. Prognostic significance of early recurrence: a conditional survival analysis in patients with resected colorectal liver metastasis // *HPB (Oxford)*. - 2013. – Vol.15. – P. 803–813.

224. Tanaka K., Takakura H., Takeda K. et al. Importance of complete pathologic response to prehepatectomy chemotherapy in treating colorectal cancer metastases // *Ann. Surg.* – 2009. – Vol.250. – P. 935–942.

225. Tanaka K., Shimada H., Miura M. et al. Metastatic tumor doubling time: most important prehepatectomy predictor of survival and nonrecurrence of hepatic colorectal cancer metastasis // *World J. Surg.* - 2004. – Vol.28. – P. 263–270.

226. Teng H.W., Huang Y.C., Lin J.K. et al. BRAF mutation is a prognostic biomarker for colorectal liver metastasectomy // *J. Surg Oncol.* – 2012. – Vol.106. - P. 123–129.

227. Timothy M. Expanding Criteria for Resectability of Colorectal Liver Metastases // *The Oncologist*. – 2008. – Vol. 13. – P. 51–64.

228. Tomlinson J., Jarnagin W., DeMatteo R. et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure // *J. Clin. Oncol.* – 2007. - Vol.25. – P. 4575–4580.

229. Tournigand C., Cervantes A., Figuer A. et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer – a GERCOR study // *J. Clin. Oncol.* – 2006. - Vol.24. – P. 394–400.

230. Tranchart H., Chirica M., Faron M. et al. Prognostic impact of positive surgical margins after resection of colorectal cancer liver metastases: reappraisal in

the era of modern chemotherapy // *World J. Surg.* – 2013. – Vol.37. – P. 2647–2654.

231. Tsim N., Healey A.J., Frampton A.E. et al. Two-stage resection for bilobar colorectal liver metastases: R0 resection is the key // *Ann. Surg. Oncol.* – 2011. – Vol.18 (7). – P. 1939-1946.

232. Tveit K., Guren T., Glimelius B. et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study // *J. Clin. Oncol.* – 2012. - Vol.30 (15). – P. 1755–1762.

233. Van Cutsem E. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC_3 // *J. Clin. Oncol.* – Vol.27 (3). – 2009. – P. 3117-3125.

234. Van Cutsem E., Kohne C., Lang I. et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29. – P. 2011–2019.

235. Van Dijk T.H. Short-course radiation therapy, neoadjuvant bevacizumab, capecitabine and oxaliplatin, and radical resection of primary tumour and metastases in primary stage IV rectal cancer // *Ann. Oncol.* - 2010. – Vol.21 (suppl 1). - post 98, P. 51.

236. Van Loon K., Venook A. Adjuvant treatment of colon cancer: what is next? *Current Opinion in Oncology.* – Vol.23. – 2011. – P. 403-409.

237. Vavra P., Dostalík J., Zacharoulis D., Khorsandi S.E., Khan S.A., Habib N.A. Endoscopic radiofrequency ablation in colorectal cancer: initial clinical results of a new bipolar radiofrequency ablation device // *Dis. Colon Rectum.* – 2009. – Vol.52 (2). – P. 355-358.

238. Vauthey J., Pawlik T., 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. - Vol.24. – P. 2065–2072.

239. Vauthey J.N., Zimmitti G., Kopetz S. et al. RAS mutation status predicts survival and patterns of recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases // *Ann. Surg.* – 2013. – Vol.258. – P.619–626.

240. Veereman G., Robays J., Verleye L. et al. Pooled analysis of the surgical treatment for colorectal cancer liver metastases // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* - 2015. - Jan 14. [Epub ahead of print]

241. Vigani L., Ferrero A., Lo Tesoriere R., Capussotti L. Liver surgery for colorectal metastases: results after 10 years of follow-up. Long-term survivors, late recurrences, and prognostic role of morbidity // *Ann. Surg. Oncol.* – 2008. - Vol.15. – P. 2458–2464.

242. Wah T.M., Arellano R.S., Gervais D.A. et al. Image-guided percutaneous radiofrequency ablation and incidence of post-radiofrequency ablation syndrome: prospective survey // *Radiology.* - 2005. – Vol. 237. – P. 1097–1102.

243. Weber J.C., Navarra G., Jiao L.R., Nicholls J.P., Jensen S.L., Habib N.A. New technique for liver resection using heat coagulative necrosis // *Ann. Surg.* – 2002. – Vol.236 (5). –P. 560-563.

244. Wei Zhang, Tianqiang Song The progress in adjuvant therapy after curative resection of liver metastasis from colorectal cancer // *Drug Discoveries & Therapeutics.* - 2014. – Vol.8(5). – P.194-200.

245. Welsh F., Tilney H., Tekkis P. et al. Safe liver resection following chemotherapy for colorectal metastases is a matter of timing // *Br. J. Cancer.* – 2007. - Vol.96. – P. 1037–1042.

246. Wicherts D., de Haas R., Andreani P. et al. Impact of portal vein embolization on long-term survival of patients with primarily unresectable colorectal liver metastases // *Br. J. Surg.* – 2010. - Vol.97. – P. 240–250.

247. Wicherts D., de Haas R., Sebah M. et al. Impact of bevacizumab on functional recovery and histology of the liver after resection of colorectal metastases // *Br. J. Surg.* – 2011. –Vol. 98. – P. 399–407.

248. Wittekind C., Compton C., Quirke P. et al. A uniform residual tumor (R) classification: integration of the R classification and the circumferential margin status // *Cancer*. – 2009. – Vol.115 (15). – P. 3483–3488.

249. Wong R., Saffery C., Barbachano Y. et al. A multicentre phase II trial of capecitabine and oxaliplatin plus bevacizumab as neoadjuvant treatment for patients with liver-only metastases from colorectal cancer unsuitable for upfront resection (abstract) // *Eur. J. Cancer Suppl.* - 2009. – Vol. 7 (3). - P. 6076

250. Worthley D.L., Whitehall V.L., Spring K.L., Leggett B.A. Colorectal carcinogenesis: Road maps to cancer // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol.3, № 28. – P. 3784-3791.

251. Xu J., Ye L., Ren L., Wei Y. A randomized, controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastasis // *Proceedings of the ESMO Meeting, 2012.* – P.643.

252. Ychou M., Hohenberger W., Thezenas S. et al. A randomized phase III study comparing adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid with FOLFIRI in patients following complete resection of liver metastases from colorectal cancer // *Ann. Oncol.* – 2009. – Vol.20. – P. 1964–1970.

253. Ychou M., Viret F., Kramar A. et al. Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases // *Cancer Chemoth Pharmacol.* – 2008. - Vol.62. – P. 195–201.

254. Zakaria S., Donohue J.H., Que F.G et al. Hepatic resection for colorectal metastases: value for risk scoring systems // *Ann. Surg.* - 2007. – Vol.246. – P. 183–191.

255. Zorzi D., Mullen J.T., Abdalla E.K. et al. Comparison between hepatic wedge resection and anatomic resection for colorectal liver metastases // *J. Gastrointest. Surg.* – 2006. - Vol.10. – P. 86–94.

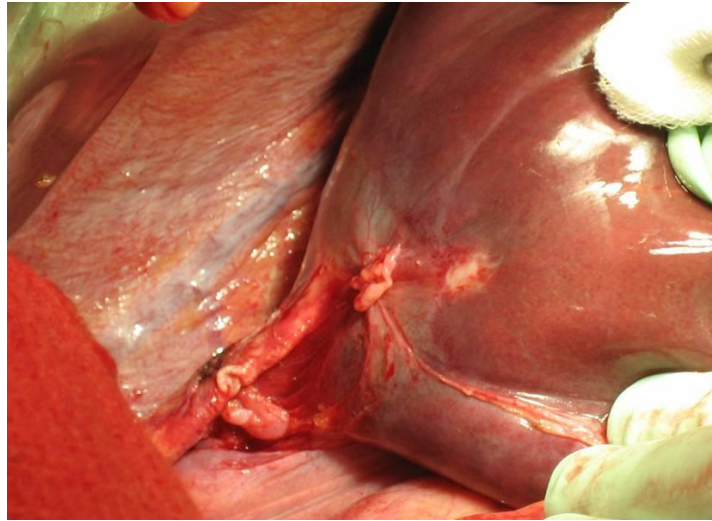


Рис. 5 Метастаз КРР в правую долю печени

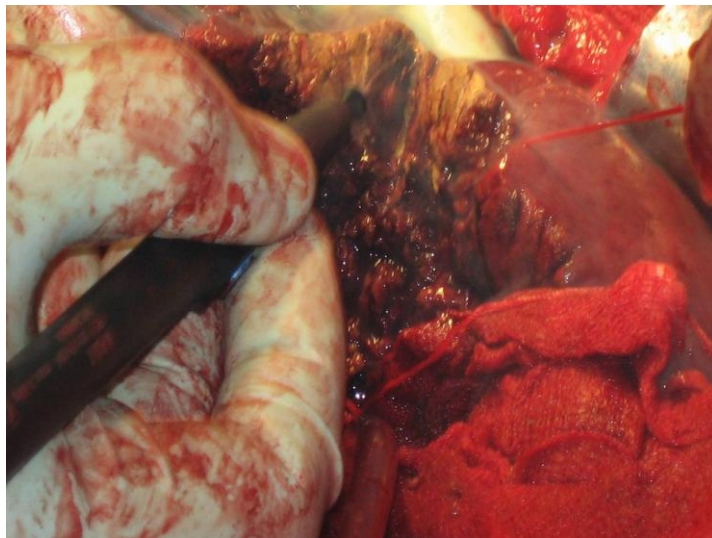


Рис. 6 Атипичная резекция правой доли печени

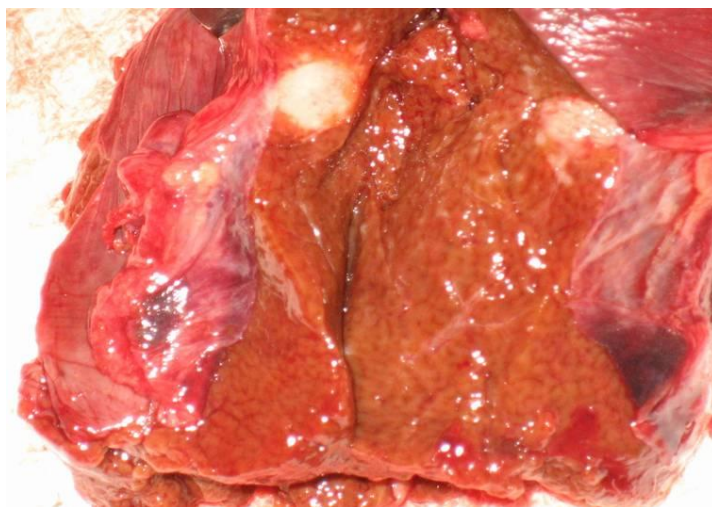


Рис.7 Удаленный препарат. Часть правой доли печени с метастазом

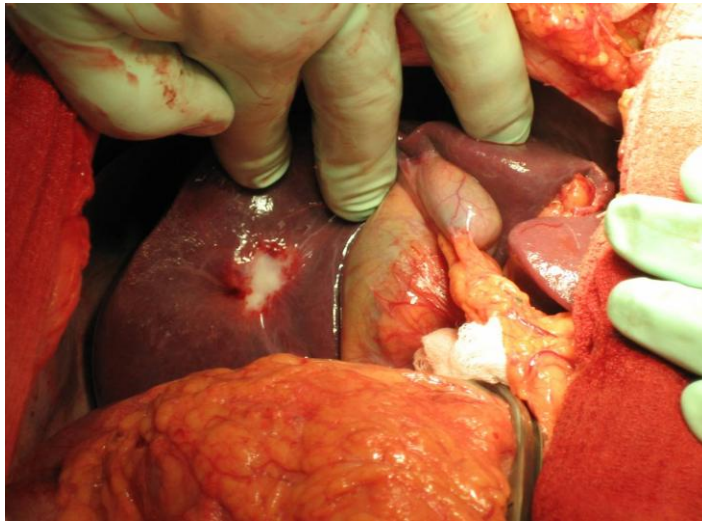


Рис. 8 Метастаз КРР в правую долю печени

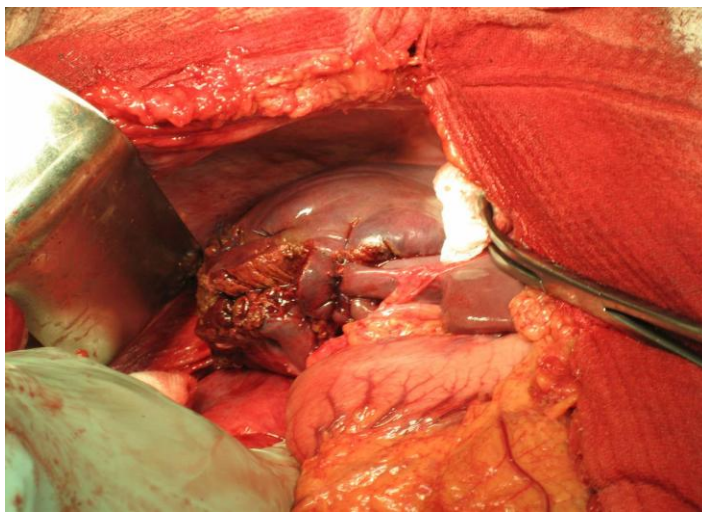


Рис. 9 Вид после правосторонней гемигепатэктомии



Рис. 10 Удаленный препарат. Правая доля печени с метастазом

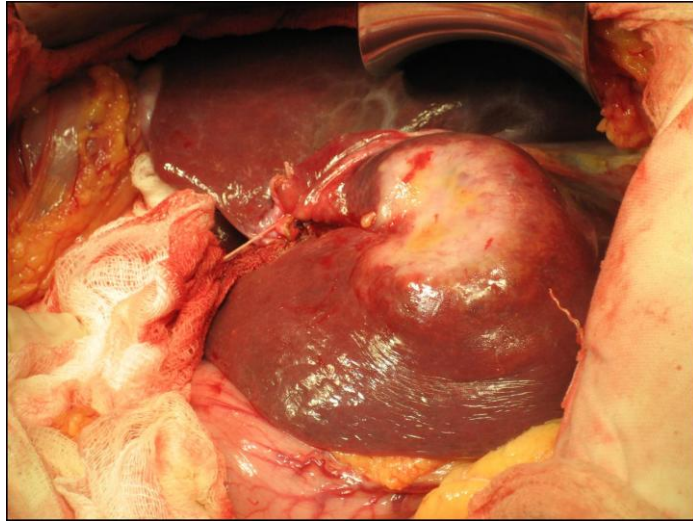


Рис. 11 Метастаз КРР в левую долю печени



Рис. 12 Вид после левосторонней гемигепатэктомии

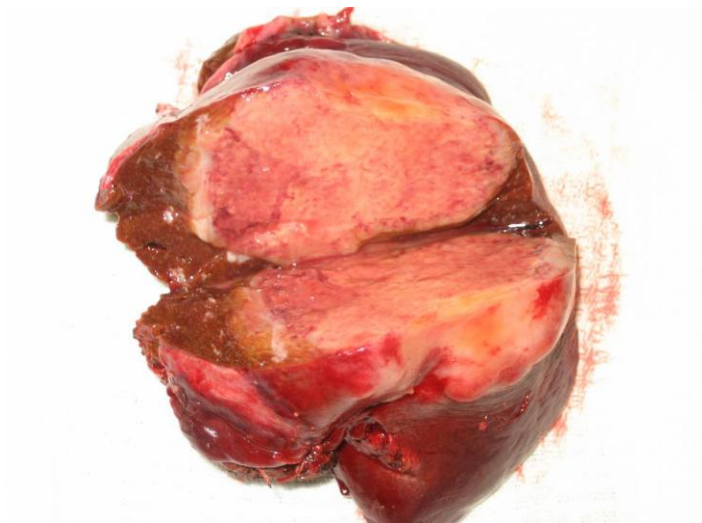


Рис. 13 Удаленный препарат. Левая доля печени с метастазом