

На правах рукописи

Бирюков Алексей Юрьевич

**ДВУХЭТАПНЫЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ МЕТАСТАЗАХ
КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ**

14.01.17 – Хирургия



АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

6 ДЕК 2012

Москва 2012

**Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении
«Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского»
Российской академии медицинских наук
в отделении хирургии печени, желчных путей и поджелудочной железы**

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

доктор медицинских наук, профессор

Скипенко Олег Григорьевич

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий отделом абдоминальной хирургии
ФГБУ «Институт хирургии им.
А.В. Вишневского» МЗ РФ

Чжао Алексей Владимирович

доктор медицинских наук, профессор,
заместитель директора по научной работе
МНИОИ им. П.А. Герцена

Бутенко Алексей Владимирович

ВЕДУЩЕЕ УЧРЕЖДЕНИЕ: ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и
искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» МЗ РФ

Защита диссертации состоится 11 декабря 2012 г. в 15.00 часов

на заседании Диссертационного совета (Д.001.027.02)

ФГБУ «Российский научный центр хирургии

им. академика Б.В. Петровского» РАМН

Адрес: 119991, г. Москва, ГСП-2, Абрикосовский пер., д.2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке

ФГБУ «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского» РАМН

Автореферат разослан 10 ноября 2012 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета

доктор медицинских наук

Годжелло Элина Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Колоректальный рак по-прежнему занимает 3–4 место по цифрам ежегодной заболеваемости и смертности. Статистические данные Всемирной организации здравоохранения говорят о том, что несмотря на достижения онкологов, количество умерших от этой формы заболевания неуклонно растет. Рост показателей смертности обусловлен, в первую очередь, высоким метастатическим потенциалом опухоли. Более 70% пациентов обращаются к врачу с вторичным поражением печени [Yoon S.S. et al., 1999; Jaeck D. et al., 2002]. Резекционные вмешательства значительно увеличивают продолжительность жизни и дают шанс на полное выздоровление больных даже в IV стадии заболевания. Но они выполнимы у очень ограниченного числа пациентов. Основной причиной отказа от операции является техническая невозможность удаления всех очагов с сохранением достаточного объема остающейся функционирующей паренхимы органа (не менее 25–30% от общего объема). После многокомпонентной системной химиотерапии, этот процент возрастает до 40 за счет токсического воздействия на паренхиму печени большинства цитостатиков. При несоблюдении этого условия возрастает риск развития тяжелой послеоперационной печеночной недостаточности и летального исхода. По данным исследования американских коллег, у 10% пациентов объем левой доли меньше 20% от общего объема органа. Кандидатов для расширенной правосторонней гемигепатэктомии еще меньше, так как 75% больных живут с объемом латерального сектора (2 и 3 сегменты) менее 20% от общего объема печени [Abdalla E.K. et al., 2002]. Вторая причина нерезектабельности – онкологическая (присутствие внепеченочных метастазов), но в последнее время появилось много публикаций, в которых это противопоказание становится не столь однозначным [Jaeck D. et al., 2002; Elias D. et al., 2005]. Следовательно, единственным лимитирующим фактором можно считать объем остающейся паренхимы печени. Для решения этой проблемы было предложено выполнение эмболизации или перевязки правой ветви воротной вены с целью компенсаторной гипертрофии левой (остающейся) доли печени с последующей резекцией правой доли в рамках двухэтапного хирургического лечения. Это позволило на 19% увеличить количество радикально оперированных пациентов при вполне сравнимых показателях 5-летней выживаемости [Adam R. et al., 2007]. В большинстве публикаций оптимальный период ожидания прироста левой доли после окклюдизирующих вмешательств составляет 4 недели, и это обусловлено не личными предпочтениями хирургов, а особенностями регенераторного ответа печени на прекращение кровотока по ППВВ [Adam R. et al., 2007]. Дальнейшая отсрочка оперативного вмешательства, как правило, существенно не изменяет соотношение долей, но повышает риск прогрессии заболевания. Рост очагов в печени и появление новых метастазов в других органах и системах является основной причиной отказа от 2 этапа лечения [Kokudo N.

et al., 2001; Barbaro B. et al., 2003; Peeters C.F. et al.; 2006; Pamecha V. et al., 2009]. Биологические механизмы контроля над процессами регенерации остаются до конца не изученными. То, что окклюзия вены приводит к перераспределению кровотока и изменению ферментативного баланса органа, подтверждают большинство исследователей. На сегодняшний день недостаточно данных, подтверждающих влияние этих процессов на прогрессивно злокачественного заболевания.

Влияние эмболизации или перевязки ветви воротной вены на рост опухоли в печени и, как следствие, на выживаемость практически не исследовано. Какие факторы могут негативно повлиять на исход хирургического лечения? Может ли завершение двухэтапного лечения улучшить онкологические результаты, если первый этап сопровождался ростом опухолевой ткани в печени? Наш ретроспективный анализ был организован с целью получения ответов на эти вопросы.

Цель работы

Оценка хирургической и онкологической эффективности окклюдизирующих операций в рамках двухэтапного комбинированного лечения метастазов колоректального рака в печени.

Задачи исследования

1. Оценить динамику изменения объема левой доли печени после окклюзии правой ветви воротной вены.
2. Установить влияние окклюдизирующих операций на опухолевые очаги и заболевание в целом, степень воздействия возможных изменений в поведении опухоли на хирургическое лечение.
3. Сравнить интра- и послеоперационный период после одно- и двухэтапных резекций по частоте и спектру осложнений и летальности.
4. Определить факторы, оказывающее независимое влияние на риск возврата заболевания (анализ общей и локальной безрецидивной выживаемости).
5. Проанализировать онкологическую эффективность двух хирургических стратегий (одно- и двухэтапных резекций), используя в качестве критерия трехлетнюю выживаемость.

Научная новизна

Данная работа представляет собой первое сравнительное исследование, в котором проведен комплексный анализ как непосредственных, так и отдаленных результатов двухэтапных резекций печени. Впервые проведено сравнение общей и локальной (внутрипеченочной) безрецидивной выживаемости с оценкой факторов, которые могут независимо определять эффективность выбранной стратегии. Проведен факторный анализ выживаемости двух групп пациентов: после резекции печени и двухэтапных операций на печени для определения критериев, независимо определяющих прогноз лечения.

Практическое значение работы

1. Установлено, что окклюдизирующие операции на системе правой воротной вены приводят к компенсаторной гипертрофии контралатеральной доли, что позволяет выполнять радикальные операции пациентам с изначально малым объемом левой доли.

2. Доказано, что билобарное метастатическое поражение не может являться противопоказанием к операции на печени. Однако степень распространенности заболевания может оказывать влияние на стратегию хирургического лечения метастазов колоректального рака.

3. Определен фактор, который можно расценить как противопоказание к продолжению хирургического лечения вторичных очагов в печени – внепеченочное интраабдоминальное метастазирование.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на следующих международных форумах:

- Международная конференция и научно-практическая школа «Новые горизонты в лечении гепатопанкреатодуоденального рака и гастроинтестинальных стромальных опухолей» 07–10 сентября 2011: Москва, Россия;

- XVIII международный конгресс хирургов-гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии» 14–16 сентября 2011. – Москва, Россия.

- 10th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association, 1–5 July 2012, Paris, France.

Апробация работы состоялась 29.06.2012 г. на объединенной научной конференции отделения хирургии печени, желчных путей и поджелудочной железы ФГБУ РНЦХ им. академика Б.В. Петровского РАМН и МБУЗ «Химкинская центральная городская больница».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, из них 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК.

Внедрение полученных результатов

Изменена хирургическая тактика в отношении больных с множественными билобарными метастазами колоректального рака в печени и малым объемом левой доли. Протокол двухэтапного хирургического лечения используется в отделении хирургии печени, желчных путей и поджелудочной железы ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» РАМН.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 102 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических

рекомендаций и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 9 рисунками, содержит 12 таблиц. Список литературы включает ссылки на 8 работ отечественных и 150 – иностранных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

За период с апреля 1997 г. по январь 2011 г. в отделении хирургии печени, желчных путей и поджелудочной железы Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского РАМН были оперативно пролечены 257 пациентов. перевязки правой ветви воротной вены начали выполнять с апреля 2003 года. Первая эмболизация правой ветви воротной вены выполнена в августе 2007 года. За пятилетний период работы в «основную» группу окклюзирующих операций вошли 52 пациента. Для сравнительного анализа интра- и послеоперационного периодов, отдаленных результатов лечения, была сформирована «контрольная» группа (N=57). Критерием отбора служил объем операции: классическая (ПГГЭ) или расширенная правосторонняя гемигепатэктомия (рПГГЭ). Тактика лечения определялась индивидуально исходя из объема и локализации метастатического поражения печени и других органов и систем, сопутствующей патологии. Первичное предоперационное обследование включало в себя оценку демографических параметров (пол и возраст), сбор анамнеза (наличие сопутствующих заболеваний, данные по лечению первичной опухоли, неоадьювантной химиотерапии, резекций печени в анамнезе; а так же описание размеров, локализации и количества метастазов в печени). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле Кетле: $ИМТ = \text{вес(кг)} / \text{рост(м)}^2$. Диагноз ожирения выставлялся, если ИМТ превышал 27. Метастазы расценивались как синхронные, если были выявлены в течение первых 3 месяцев после удаления первичной опухоли. В определение «максимальный диаметр очага» вкладывался размер наибольшего из измеренных очагов, при этом измерение проводилась либо патоморфологами при изучении послеоперационного материала, либо по данным компьютерной томографии (если пациенту не был выполнен 2 этап в «основной» группе исследования).

Хирургическое лечение и послеоперационный мониторинг

Перед резекцией печени всем пациентам проводилось комплексное обследование, которое включало в себя клинический и биохимический анализы крови, коагулограмму, ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости, компьютерную томографию (КТ) брюшной полости с контрастным усилением (Омнипак) и шагом 1–3 мм. Для исключения местного рецидива заболевания выполнялась колоноскопия, магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза с контрастным усилением (Гадовист, Примовист). Для оценки степени активности

злокачественного процесса использовался анализ крови на онкомаркеры (радиоиммунный метод с использованием моноклональных антител, «IMMUNOTECH» (Чехия)): раковоэмбриональный антиген (нормальные значения от 0 до 3 нг/мл), углеводный антиген (нормальные значения от 0 до 37 Ед/мл). Выявление дополнительных очагов метастазирования осуществлялось рентгенологическим исследованием или КТ грудной клетки и позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ). Планирование объема оперативного лечения и хирургической тактики заключалось в анализе целесообразности резекции печени с учетом системной распространенности заболевания.

Предполагаемый объем остающейся паренхимы печени измерялся на основе данных 4-фазной КТ с моделированием артериального и венозного кровоснабжения печени. Оптимальный объем планируемого пострезекционного остатка (левая доля при ППГЭ и латеральный сектор при рППГЭ) должен был превышать 25–30% от объема функционирующей паренхимы. Если хирургическому лечению предшествовала химиотерапия, или в анамнезе указывались хронические заболевания, функционально компрометирующие орган (сахарный диабет, стеатоз, холестаз и др.), пограничное значение смещалось к 35–40%. Оценка объемов проводилась на основе данных КТ или МРТ. Расчет велся по формуле [Kubota K. et al., 1997]:

$$\text{ПРО (\%)} = \left(\frac{V_{\text{про}} (\text{см}^3)}{V_{\text{общий печени}} - V_{\text{опухоли}} (\text{см}^3)} \right) \times 100\%$$

При назначении неоадьювантной химиотерапии преимущество отдавалось режимам на основе оксалиплатина – 62% (N=23: 20 – первая линия, 2 – вторая после 5-фторурацила (5ФУ), 1 – третья линия после 5-ФУ и интраартериальной инфузии 5ФУ). Монотерапия 5ФУ проводилась у единичных больных (N=6), из них в трех наблюдениях препарат вводился интраартериально через имплантированную в a.gastroduodenalis подкожную систему. Из 6 пациентов 4 потребовалось продолжение химиотерапии препаратами второй (N=3) и третьей (N=1) линий. Иринотекан в качестве препарата основы использован у 11 пациентов (30%).

В случае недостаточных значений объема планируемого пострезекционного остатка (ППРО) выполнялась эмболизация или перевязка правой ветви воротной вены. Перевязка правой ветви воротной вены проводилась после ревизии органов брюшной полости и малого таза, УЗИ печени. Доступ к вене осуществлялся через рассечение брюшины и капсулы Глиссона по правой задней полуокружности печеночно-двенадцатиперстной связки. Артерия и проток отводились вверх и влево, после чего выделялся начальный участок правой ветви. Правая вена перевязывалась без пересечения, или пересекалась с прошиванием только после полной визуализации левой ветви. В двух наблюдениях был сохранен желчный

пузырь для облегчения доступа к структурам связки в условиях спаечного процесса при проведении второго этапа.

Эмболизация проводилась чрезкожно ипсилатерально под контролем УЗИ и портографии. В качестве эмболизирующих агентов использовались микросферы с поливиниловым спиртом (ПВА; polyvinyl alcohol, PVA) размерами от 300 до 500 мкм. Для сосудов большого диаметра применялись спирали. Контроль гипертрофии проводился через 4 недели методом КТ с измерением объемов.

Динамика объемов опухолевой ткани проводилась на основании измерений максимальных диаметров всех видимых по КТ очагов и классифицировалась в соответствие с RECIST критериями [Eisenhauer E.A. et al., 2009]. Частичный регресс – уменьшение суммарного диаметра метастазов на 30% и более. Прогрессия заболевания – увеличение суммарного диаметра ключевых очагов на 20% и более, или появление новых. В рамки стабилизации укладывались промежуточные варианты динамики метастазов, то есть изменения в пределах от – 30% до + 20%.

Анатомические гемигепатэктомии выполнялись по классической методике [Madoff D.C. et al., 2005]. Неанатомические резекции включали удаление метастатического очага в пределах здоровой паренхимы печени. Классификация резекций основывалась на сегментарном строении печени и проводилась в соответствие с терминологией, принятой Международной ассоциацией гепатопанкреатобилиарных хирургов (IHPBA) в 2000 г. в Брисбене [Karoui M. et al., 2006]. Предварительно выделялись и пересекались (или перевязывались без пересечения) структуры печеночно-двенадцатиперстной связки (соответствующие артерия и ветвь воротной вены). В условиях выраженного инфильтративного спаечного процесс в воротах печени этот этап опускался, и входящий кровоток блокировался во время резекции проведением маневра Прингла (пережатие всех структур ворот печени). Во всех случаях выполнялось селективное «выключение» исходящего кровотока – пересечение правой и коротких печеночных вен. Для уменьшения кровопотери по срезу остающейся доли печени использовался маневр Прингла. Диссекция проводилась при помощи зажима (clamp-crushing) или водоструйного диссектора (Helix Hydro-Jet. Andreas Pein Medizintechnik совместно с ERBE, Германия). Гемостаз осуществлялся лигированием или клипированием трубчатых структур, коагуляцией и пластинами «ТахоКомб». Для оценки герметичности желчного дерева в 6 наблюдениях был проведен «Белый тест» (White-test) с Липофундином [Nadalin S. et al., 2008].

Интраоперационный мониторинг включал оценку общей и поэтапной кровопотери, продолжительности гемостаза (конечного и после диссекции) и всей операции, продолжительность и этапность пережатия печеночно-двенадцатиперстной связки, сопутствующую лекарственную терапию (использование гормонов, факторов свертывания), объем гемострансфузии. Послеоперационный материал исследовался одним патоморфологом. Первичная оценка макропрепарата включала описание

внешних изменений паренхимы печени, толщины края резекции, диаметра и количества очагов.

В качестве дополнения к резекционным вмешательствам использовался метод радиочастотной термоабляции (РЧА). Для ее проведения использовали систему для радиочастотной абляции мягких тканей RITA® (компания RITA Medical Systems Inc., USA. С 2007 г. – AngioDynamics Inc.) и радиочастотного электрода семейства StarBurst™. Следуя рекомендациям производителя, установленная мощность равнялась 150 Вт, целевая температура – 100–105°C. Установочное время и количество этапов зависело от размера очага. Позиционирование иглы осуществлялось под контролем УЗИ.

В послеоперационном периоде мониторировались изменения в анализах крови (уровни трансаминаз, билирубина, альбумина, лейкоцитов, гемоглобина, гематокрита, параметры коагулограммы). Данные фиксировались в течение первых 10 суток после операции. Осложнения расценивались как послеоперационные, если диагностировались в течение 60 суток после хирургического лечения. Изменения функции печени рассматривались как печеночная недостаточность в соответствии с критериями «50–50»: протромбиновое время < 50% и общий билирубин > 50 мкмоль/л более 5 суток после операции [Adam R. et al., 2001]. Желчный свищ как осложнение послеоперационного периода устанавливался при наличии дренажа, функционирующего более 30 суток после операции.

Статистический анализ

Для количественных характеристик, подчиняющихся нормальному распределению, применялся *t*-критерий Стьюдента. Если распределение не соответствовало нормальному – *U*-тест Манна-Уитни. Для оценки более трех независимых количественных вариантов использовался метод Крускала-Уоллиса ANOVA и тест средних величин. Качественные величины рассчитывались тестом χ^2 или точным критерием Фишера. Различия определялись как значимые, если $p \leq 0.05$. Однофакторный анализ проводился для двух групп в зависимости от поставленной аналитической задачи. В качестве многофакторного анализа использовалась модель бинарной логистической регрессии (binomial logistic regression). Общая и безрецидивные выживаемости рассчитывались начиная от даты операции на печени (после завершения 2 этапа для «основной» группы) с использованием метода Каплана-Майера. Сравнение кривых проводилось с помощью *Log-rank* теста. Одно- и многофакторный анализ проводился для поиска параметров, оказывающих независимо друг от друга влияние на общую и безрецидивную продолжительность жизни пациентов. Все статистические расчеты проводились с использованием пакета программ Stat Soft Statistica ver. 7.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительный анализ двух групп пациентов: «основной» и «контрольной»

Исследование проводилось с целью определения межгрупповых различий, которые могли оказать влияние на результат хирургического лечения и отдаленный прогноз. При сравнении двух групп демографические показатели были приблизительно одинаковыми (таблица 1).

Мужчин было несколько больше в «контрольной» группе: 46% против 44% ($p=0.88$). Несмотря на то, что средние показатели возраста были одинаковыми в обеих группах (57 ± 8.4 против 58 ± 8.3 , $p=0.51$), детальный анализ выявил некоторые отличия. Пациенты, пережившие 60-летний рубеж, преобладали в «контрольной» группе (36.5% против 45.6%, $p=0.34$). Более старшая возрастная группа (70 и более лет), напротив, доминировала в «основной»: 7.7% против 5.3% ($p=0.60$). Тем не менее, статистически группы различались незначительно. Отличий не было и по числу больных с ожирением: 27% против 28% ($p=0.89$). Тактика в отношении лечения первичной опухоли была схожей у всех исследуемых пациентов, несмотря на то, что рак прямой кишки в 1.6 раз чаще диагностировался у больных, поступивших для одноэтапной операции. Различия между группами начали проявляться при сравнении метастатического поражения. Синхронные, и в особенности, билобарные поражения чаще являлись отличительной особенностью пациентов «основной» группы: 63% против 46% ($p=0.06$) и 63% против 19% ($p<0.0001$), соответственно. В этой же группе в 3 раза чаще диагностировались поражения других органов и систем, за исключением легких: 15% против 5% ($p=0.07$).

Еще хуже ситуация по количественным характеристикам метастазов: множественные поражения выявлялись как минимум в 2.4 раза чаще среди больных, запланированных на двухэтапное лечение. Все эти неблагоприятные различия послужили причиной назначения продолжительной неoadъювантной химиотерапии у половины пациентов «основной» группы. Только каждый пятый из тех, кому резекция печени выполнялась в 1 этап, был направлен на лекарственную терапию. Причем на ее назначение не повлиял тот факт, что размеры очагов в «контрольной» группе превышали таковые в «основной»: 38.5 мм против 50 мм ($p=0.03$). Более того, больные с метастазами более 10 см оперировались одноэтапно в 2.4 раза чаще, но это отличие не было статистически значимым ($p=0.15$).

«Эффективность» лигирования вены в нашем исследовании составила 73.08%, то есть почти у $\frac{3}{4}$ больных по сумме двух этапов было произведено удаление всех внутривенных метастазов, и хирургическое лечение можно было считать радикальным.

Таблица 1. Сравнительные демографические и клинические характеристики пациентов «основной» и «контрольной» групп.

характеристика	двухэтапные N=52		резекция N=57		P
	N	%	N	%	
Возраст (лет): средний ± SD	56.77 ± 8.43		57.82 ± 8.31		0.512
Пол: муж / жен	23 / 29	44.2	26 / 31	45.6	0.885
ИМТ: среднее ± SD	26.73 ± 3.63		25.69 ± 4.51		0.192
Первичная опухоль					
Правые отделы	4	7.7	5	8.8	0.838
Левые отделы (включая сигмовидную)	29	55.8	24	41.1	0.283
Прямая	16	28.1	26	45.6	0.112
Синхронные опухоли*	3	5.8	2	3.5	0.573
по TNM					
T 1-3	20		25		0.578
4	28	58.33	28	52.83	
N 0	16		21		0.367
1-2	26	61.90	23	52.27	
Осложненный послеоперационный период	3	5.8	4	7.0	0.791
Лучевая терапия первичной опухоли	2	3.85	2	3.51	0.925
Химиотерапия после резекции кишки	16	30.77	17	29.82	0.915
Метастатическое поражение печени					
Синхронное	33	63.46	26	45.61	0.062
Метахронное	19		31		
Билобарное	33	63.46	11	19.30	<0.0001
Монолобарное	19		46		
Синхронные метастазы в легкие	7	13.2	9	15.79	0.703
оперированные	2		2		
Синхронные метастазы (рецидивы) в др. органах и системах	8	15.38	3	5.26	0.073
оперированные	1		3		
Количество очагов в печени: медиана (мин - макс)	3 (1 - 13)		2 (1 - 7)		0.0002
более 3	24	46.15	11	19.30	0.003
более 5	14	26.92	2	3.51	0.001
Размеры очагов в печени (мм): медиана (мин - макс)	38.5 (15 - 130)		50 (5 - 150)		0.035
более 30 мм	33	63.46	48	84.21	0.013
более 50 мм	19	36.54	25	43.86	0.436
100 мм и более	3	5.77	8	14.03	0.152
Неoadъвантная химиотерапия: да	26	50	12	21.05	0.001
Кол-во курсов: медиана (мин - макс)	8		6.5		0.442

*- синхронные опухоли включали в себя поражение более одного отдела толстой кишки.

Результаты окклюзирующих вмешательств на системе воротной вены представлены в таблице 2 и на рисунке 1. За время наблюдения левая доля увеличилась в среднем на 10,58% (от 0 до 44%). Противоположный процесс гипотрофии диагностирован справа: с 1049 см³ до 894 см³ (p=0.007). Отказано в резекции правой доли 14 больным. Основные причины отказа – прогрессия заболевания (N=11; 79%). Другие факторы, повлиявшие на

негативное решение: недостаточный прирост левой доли (N=1; 7%) и декомпенсация сопутствующих заболеваний (N=2; 14%).

Таблица 2. Характеристики опухоли и объемы печени до и после окклюзии правой ветви воротной вены.

характеристика	до	после	P
Общий объем печени (см3): медиана (min - max)	1403 (894,8 - 2080)	1414 (1041,4 - 2166)	0.037
Объем правой доли печени (см3): медиана (min - max)	1049,4 (682 - 1792)	893,7 (555 - 2067,8)	0.007
Объем левой доли печени (см3): медиана (min - max)	446 (212,8 - 903)	548 (294,8 - 1061)	0.003
Левая доля печени (%): медиана (min - max)	25,7 (14,5 - 41,2)	37 (16,9 - 51,5)	< 0.0001
Суммарный диаметр всех опухолевых очагов (мм): медиана (min - max)	53 (10 - 172)	85 (11 - 309)	< 0.0001
CEA (нг/мл)*: медиана (min - max)	13,2 (0,4 - 446)	16,1 (0,6 - 500)	0.059
CA 19-9 (Ед/мл)**: медиана (min - max)	12,7 (0 - 1000)	17,81 (0 - 1203,8)	0.281

* - норма от 0 до 3 нг/мл. ** - норма от 0 до 37 Ед/мл.

Динамика соотношений суммарных диаметров метастазов в печени до и после перевязки находилась в пределах от -35,29% до +500% (медиана +23,81%). Рост очагов не сопровождался значительным повышением онкомаркеров (CEA и CA 19-9).

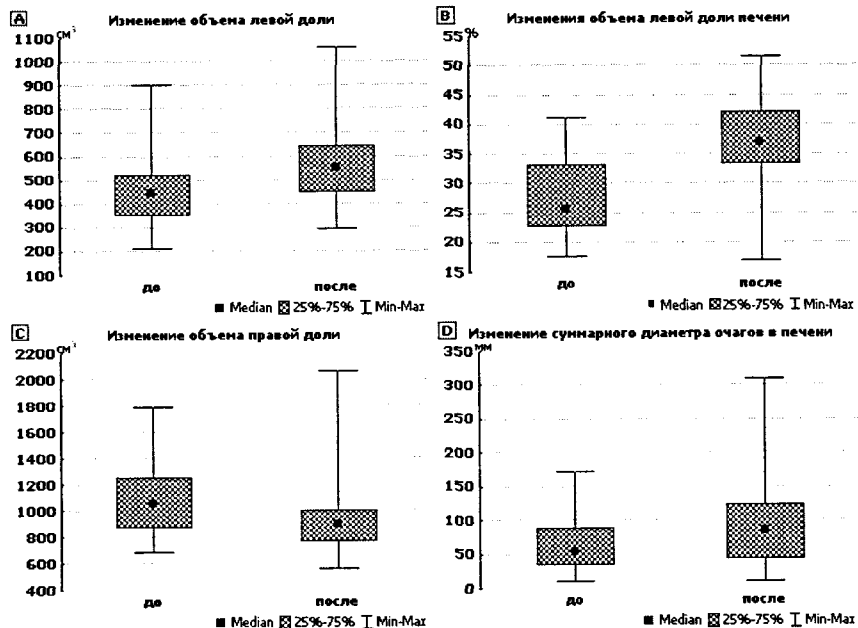


Рисунок 1. Изменение объемов печени и очагов после окклюдизирующих операций на правой ветви воротной вены.

Внутриорганный прогрессия заболевания диагностирована у 24 пациентов (46%), 5 из них отказано во втором этапе. Резекция печени не выполнялась, если метастазы в печени сочетались с внутрибрюшным распространением (N=6; 11%). Стабилизация и регресс заболевания в печени диагностирован у 19 (37%) и 2 (4%) больных, соответственно. В одном наблюдении данных было не достаточно, чтобы оценить динамику метастазов. Таким образом, у 38 пациентов после I этапа была выполнена радикальная резекция печени. Именно они вошли в дальнейший сравнительный анализ показателей хирургического лечения.

Различия групп по количеству метастазов, выявленные ранее, легли в основу различий в объемах резекций. Классические ПГТЭ чаще выполнялись при монолобарном поражении (см. «группу контроля»). Билобарное распространение диктовало необходимость санации левой доли и, как следствие, выбора двухэтапной стратегии (таблица 3).

Таблица 3. Оперативное лечение пациентов «основной» и «контрольной» групп.

характеристика	двухэтапные N=38		резекция N=57		P
	N	%	N	%	
Время, прошедшее после удаления кишки (мес) Медиана (мин-макс)	9 (1 - 46)		13 (1 - 93)		0.265
Количество удаленных сегментов 1-4 более 4	18 20	47.37	50 7	87.72	<0.0001
Техника рассечения паренхимы зажим другое	31 7	81.58	34 23	59.65	0.024
Объем кровопотери общей (мл)*: медиана (мин-макс)	1300 (200 - 3100)		1100 (300 - 6000)		0.828
Объем кровопотери на этапе диссекции (мл) Медиана (мин-макс)	650 (50 - 2500)		700 (100 - 4500)		0.114
Объем кровопотери на этапе гемостаза (мл)* Медиана (мин-макс)	200 (30 - 1200)		150 (5 - 3500)		0.900
Продолжительность операции общая (мин)* Медиана (мин-макс)	270 (180 - 600)		330 (185 - 720)		0.004
Продолжительность диссекции (мин) Медиана (мин-макс)	44 (12 - 67)		42 (18 - 105)		0.362
Продолжительность гемостаза (мин)* Медиана (мин-макс)	17 (3 - 40)		15 (2 - 120)		0.537
Гемотрансфузия Да / Нет	<u>24</u> / 14	<u>63.16</u>	<u>42</u> / 15	<u>73.68</u>	0.275
Объем гемотрансфузии (мл)* Медиана (мин-макс)	310 (185 - 1305)		520 (185 - 2845)		0.050
Сочетанные операции на ЖКТ Да / Нет	<u>1</u> / 37	<u>2.6</u>	<u>2</u> / 55	<u>3.6</u>	0.811
Маневр Прингла Да / Нет	<u>31</u> / 7	<u>81.58</u>	<u>29</u> / 28	<u>50.88</u>	0.001
Продолжительность маневра Прингла (мин) Медиана (мин-макс)	36 (6 - 55)		30 (7 - 71)		0.090
Использование гормонов во время резекции Да / Нет / нет данных	<u>12</u> / 26 / 0	<u>31.58</u>	<u>28</u> / 20 / 9	<u>58.33</u>	0.013
Использование пластин «Тахокомб» на этапе гемостаза Да / Нет	<u>32</u> / 6	<u>84.21</u>	<u>52</u> / 5	<u>91.23</u>	0.295

* - одно клиническое наблюдение было исключено из анализа («выпадающие» значения).

Общая продолжительность операции была несколько выше в «контрольной» группе: 270 мин. против 330 мин. ($p=0.004$). Несмотря на то, что объем общей кровопотери находился на уровне 1100–1300 мл в обеих группах, объем перелитой донорской крови был больше при одноэтапных резекциях: 310 мл против 520 мл ($p=0.05$). Интересные данные получены в ходе анализа частоты маневра Прингла. Этот превентивный метод чаще использовался среди пациентов «основной» группы: 82% против 51% ($p=0.001$), но при этом объемы кровопотери на этапе пересечения паренхимы (а именно этот этап требовал редукции кровотока в печеночно-двенадцатиперстной связке) были сравнимы: 650 мл против 700 мл ($p=0.114$). Еще два показателя обратили на себя внимание. В качестве метода диссекции во время второго этапа предпочтение отдавалось раздавливанию ткани (clamp-crushing) при помощи зажима, в то время как 40% одноэтапных резекций выполнялось при помощи водоструйного или ультразвукового диссектора. Пациентам в «контрольной» группе в 2 раза чаще интраоперационно вводились гормональные препараты: 32% против 58% ($p=0.01$). Идея подобной тактики заключалась в попытке уменьшить воспалительный ответ на оперативное вмешательство, что, в свою очередь, должно было привести к снижению числа послеоперационных осложнений. На практике результаты оказались другими (таблица 4).

Таблица 4. Сравнительный анализ послеоперационного периода в обеих группах.

характеристика	двухэтапные N=38		резекция N=57		P
	N	%	N	%	
Летальность	1		0		0.218
Послеоперационный койко-день Медиана (мин-макс)	12 (6 - 50)		17 (7 - 62)		0.0002
Общее количество пациентов с осложнениями	14	36.84	24	42.10	0.608
Количество осложнений на одного пациента в группе	11 / 3	78.57	20 / 4	83.33	0.715
1 / 2 и более					
Общее число осложнений	17		30		
Хирургические*					
печеночная недостаточность	0	0.00	3	10.00	0.178
желчные**	4	23.53	12	40.00	0.252
абсцесс	0		2		
неинфицированные скопления***	5		5		
кровотечения	1		1		
гнойные (раневая инфекция)	2		1		
другие	3		3		
Системные	2		3		
Операции по поводу осложнений	10	58.82	16	53.33	0.716
Пункция (дренирование) под контр. УЗИ	6	60	8	50	
Релапаротомии	3		4		
Другое	1		4		

* - высчитывалась доля по отношению к общему числу осложнений. ** - включая желчные свищи, биломы и желчные перитониты, *** - фиксировались только те неинфицированные скопления, которые потребовали использования дополнительных инвазивных методик.

Статистически значимые различия между группами были выявлены только по одному показателю – послеоперационному койко-дню, который составил в «основной» и «контрольной» группах: 12 и 17 суток, соответственно ($p=0.0002$). Несмотря на близкие значения в обеих группах, некоторые параметры обратили на себя внимание.

В группе двухэтапных операций летальный исход был зарегистрирован у одной пациентки. Ретроспективный разбор выделил несколько причин, объясняющих этот случай. Как уже было сказано, второй этап проходит в подавляющем большинстве случаев на фоне спаечного процесса, выраженность которого зависит от объема предыдущего вмешательства, степени его травматичности и, в меньшей степени, от индивидуальных особенностей больного. В данном клиническом наблюдении во время первого этапа была мобилизована правая доля печени до правой полуокружности нижней полой вены, что привело к инфильтративному спаечному процессу и значительным техническим трудностям доступа к коротким венам и правой печеночной вене в ходе второго этапа. Это могло послужить причиной повреждения стенки нижней полой вены и значительным ограничениям возможностей гемостаза. На этапе мобилизации правой доли была максимальная кровопотеря (до 8000 мл) с последующим развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и сердечно-сосудистой недостаточности. За исключением описанного клинического случая, показатели послеоперационного периода в «основной» группе отличались в лучшую сторону, но без статистической значимости различий.

Факторы, влияющие на завершение двухэтапного хирургического лечения: одно- и многофакторный анализ.

Исследование проводилось с целью определения тех признаков, которые можно было бы расценить как противопоказания к проведению 2 этапа лечения. Следовательно, анализировались только пациенты «основной» группы.

Для однофакторного анализа были отобраны 16 параметров, которые включали в себя демографические характеристики (возраст, пол, ИМТ), особенности предшествующей терапии (химиотерапия, ее продолжительность), распространенность метастатического процесса (количество, локализацию и размеры очагов в печени, наличие внепеченочных очагов, уровень СЕА) и динамику заболевания после 1 этапа лечения. В результате проведенного исследования межгрупповые различия найдены по 4 параметрам. Избыток массы тела, который характеризовался ИМТ>25, сыграл роль благоприятного фактора завершения двухэтапной стратегии (84% против 60%, $p=0.05$), так же, как и количество очагов в печени, не превышающее 5 (84% против 62%, $p=0.07$), и отсутствие в брюшной полости других метастатических очагов (84% против 33%, $p=0.003$). Среди пациентов старшей возрастной группы завершающая

резекция печени была выполнена у подавляющего большинства: 89% против 67% ($p=0.05$).

Многофакторный анализ оставил только один параметр, который можно считать прогностически значимым перед 2 этапом лечения – наличие внепеченочных метастазов, локализованных в пределах брюшной полости или малого таза. Их присутствие делает невозможным выполнение резекции печени у 2/3 больных с вероятностью ошибки принятия решения 1,3%.

Факторы, влияющие на прогноз пациентов, получивших двухэтапное хирургическое лечение.

Как уже было сказано выше, окклюзирующие операции могут провоцировать прогрессию заболевания. Следовательно, можно ожидать их непосредственного влияния на онкологический прогноз и исход всего лечения. Так ли это на самом деле? И может ли сам факт завершенности выбранной стратегии оказывать существенное и независимое влияние на продолжительность жизни больных? Для ответов на эти вопросы был выполнен факторный анализ выживаемости. Учитывая небольшой набор в «основную» группу и ограниченный срок наблюдения за пациентами (медиана прослеженности – 24 месяца (от 5 до 93 мес.)), пограничным значением выбрана 3-летняя выживаемость (рисунок 2).

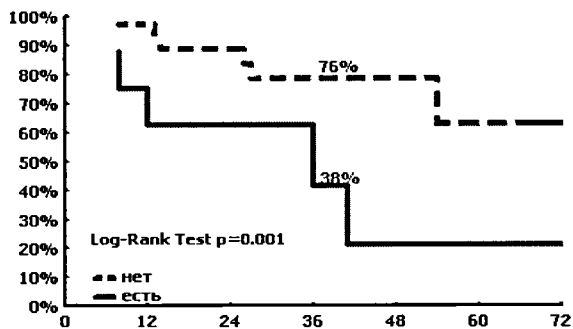


Рисунок 2. Выживаемость пациентов в зависимости от наличия интраабдоминальных внепеченочных метастазов.

Такое же уменьшение продолжительности жизни произошло у больных с прогрессией заболевания между этапами: 56% против 89% ($p=0.115$). Оба этих фактора учитывались в ходе решения вопроса о том, возможно ли завершение выбранной стратегии. Следовательно, вполне ожидаемо различие в показателях 3-летней выживаемости среди пациентов, которым был выполнен только первый этап, и теми, кому удалось успешно закончить двухэтапное лечение: 43% и 77%, соответственно ($p=0.009$).

Итоговый многофакторный анализ должен был исключить параметры, обладающие перекрестным воздействием на выживаемость. В результате был установлен только один фактор, который независимо от других снижал

кривую выживаемости до 38% на 3-летней отметке – наличие интраабдоминального распространения опухоли.

Факторы, оказывающие влияние на продолжительность жизни пациентов без рецидива заболевания: общего и в печени.

Учитывая тот факт, что у ½ больных перед 2 этапом диагностируется прогрессия заболевания в печени, ожидаемым результатом было бы влияние самой стратегии и на показатели безрецидивной выживаемости: общей и локальной (в печени).

Однофакторный анализ выявил несколько параметров, которые оказывали негативное влияние на общий и локальный возврат заболевания: локализация первичной опухоли в прямой кишке, период времени между удалением первичной опухоли и резекцией метастазов (от 1 до 12 мес. или более) и наличие внепеченочных метастазов. Последний из них самостоятельно определял продолжительность жизни пациентов без возврата заболевания в печени (рисунок 3) ($p=0.03$).

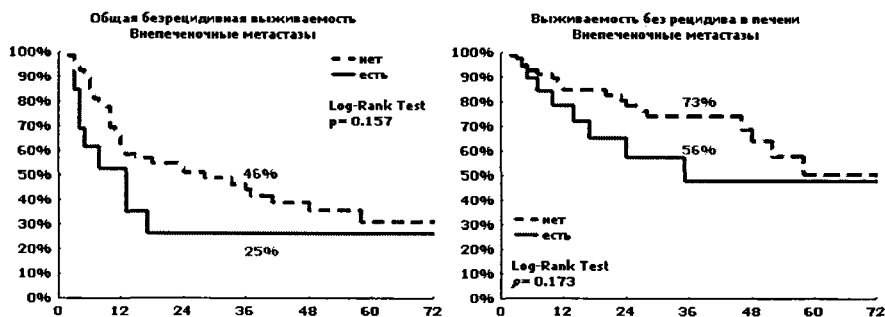


Рисунок 3. Общая безрецидивная выживаемость и продолжительность жизни пациентов без рецидива в печени: анализ кривых выживаемости.

Время между резекциями кишки и печени вместе с гемотранфузиями независимо влияли на общую безрецидивную выживаемость ($p=0.05$ и $p=0.04$, соответственно). Синхронность гематогенного распространения опухоли была значима только при анализе рецидивов в печени, но самостоятельного значения не имела ($p=0.009$ в однофакторном и $p=0.312$ в многофакторном анализе). Обратило на себя внимание различие в определении отрицательных диагностических критериев, когда речь шла о рецидиве заболевания вообще, или в печени, в частности. При этом те критерии, которые вроде бы должны были определять локальную агрессивность заболевания, оказывались не значимыми, но играли важную роль, когда оценивался общий прогноз. К ним относились количество очагов в печени (более 3), билобарность поражения и объем резекции (рисунок 4). В нашем анализе значимым оказались гемотранфузии: при их проведении

кривая общей безрецидивной выживаемости снижалась с 47% до 33%, хотя объем перелитой донорской крови не имел значения. Обратили на себя внимание показатели, связанные с локализацией очагов и расстоянием до края резекции. Несмотря на то, что независимыми факторами прогноза они не стали, тем не менее, графики демонстрируют уверенное расхождение кривых (рисунок 5). Если удавалось достичь расстояния от очага до линии резекции в 1 мм и более, 3-летняя безрецидивная выживаемость составляла 72% vs 53%, если это правило не соблюдалось ($p=0.11$). Осложненный послеоперационный период так же снижал показатели с 79% до 56% ($p=0.04$).

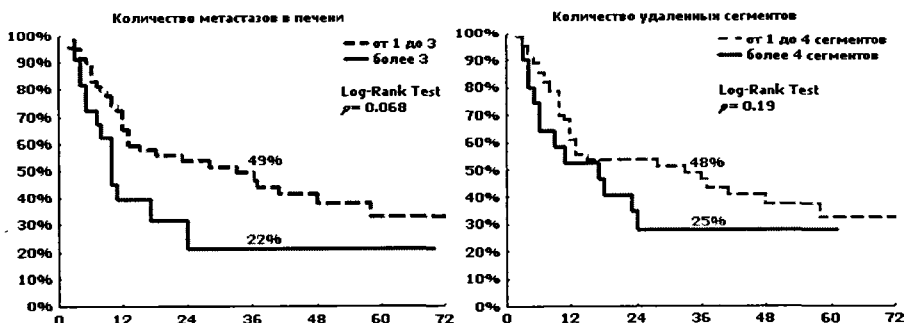


Рисунок 4. Общая безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от количества метастазов и объема резекции печени.

Неoadьювантная химиотерапия оказала одинаковое влияние на общую безрецидивную выживаемость и продолжительность жизни без рецидива в печени. И в том и другом случае кривая выживаемости снижалась, если опухолевая прогрессия требовала назначения цитостатиков. Тем не менее, независимым фактором прогноза возврата опухоли, как общего, так и изолированно в печени, предоперационная химиотерапия не стала.

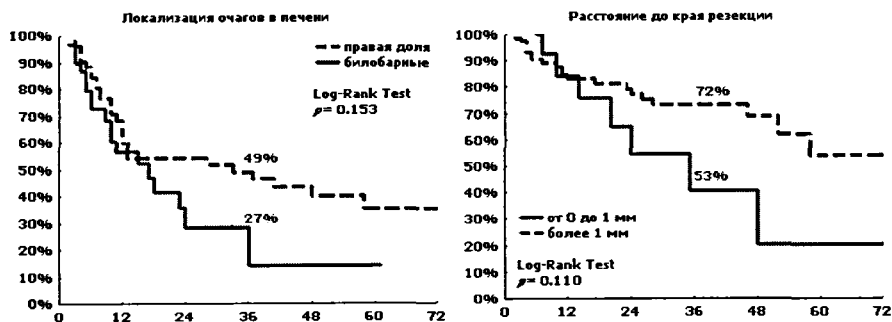


Рисунок 5. Выживаемость пациентов без рецидива в печени в зависимости от локализации очагов и толщины края резекции.

Еще одну тенденцию стоит отметить, анализируя 3-летний безрецидивный период больных: двухэтапное лечение не оказывает существенного влияния на течение заболевания. Однако срок наблюдения за пациентами этой группы еще не достаточный, чтобы делать окончательные выводы.

Факторы, оказывающие влияние на продолжительность жизни пациентов: одно- и многофакторный анализ.

Итог комбинированного лечения метастатического колоректального рака определяется не только безрецидивной выживаемостью. Как правило, внимание исследователей сосредоточено на общей продолжительности жизни (таблица 5).

Таблица 5. Факторный анализ выживаемости: оценка параметров, оказывающих влияние на продолжительность жизни пациентов после радикальной резекции (N=94*).

Фактор	N	3-летняя выживаемость (%)	Однофакторный анализ (p)	Многофакторный анализ (p)
TNM: N- лимфоузлы				
позитивные	42	75.7	0.990	
негативные	35	78.8		
нет данных	17			
Количество курсов неoadъювантной химиотерапии				
≤ 8	16	86.7	0.185	0.494
> 8	12	69.9		
Количество удаленных сегментов				
1-4	72	72.0	0.136	0.210
более 4	22	63.5		
Количество метастазов в печени				
≤ 3	70	75.7	0.103	0.154
> 3	24	52.6		
Локализация метастазов в печени				
правая доля	61	72.2	0.211	
билобарные	33	65.4		
Размеры метастазов в печени (см)				
≤ 30	22	72.0	0.169	0.349
> 30	72	69.3		
Внепеченочные метастазы				
есть	21	62.9	0.908	
нет	73	71.9		
Двухэтапное хирургическое лечение				
да	37	80.4	0.331	
нет	57	65.2		

* - исключены пациенты, не прошедшие 2 этап двухэтапного лечения и 1 больная с послеоперационной летальностью.

Это связано с несколькими причинами. Во-первых, до 25% рецидивов заболевания в печени могут быть повторно и радикально прооперированы, что значительно улучшает прогноз. Во-вторых, современные схемы химиотерапии с использованием биологических препаратов пролонгируют жизнь паллиативных пациентов, то есть тех, у кого возврат заболевания не

может быть курабельным с точки зрения хирургии. Следовательно, в заключительном анализе наибольший интерес представляет общая онкологическая выживаемость больных и факторы, которые могут на нее повлиять. Из всех факторов, вошедших в однофакторный анализ, только 4 вызывали значимое расхождение кривых выживаемости. Наихудшим прогнозом, ориентируясь на 3-летнюю продолжительность жизни, имели пациенты, прошедшие более 8 курсов химиотерапии, с множественными метастазами (более 3) и диаметром очагов более 3 см (рисунок 6).

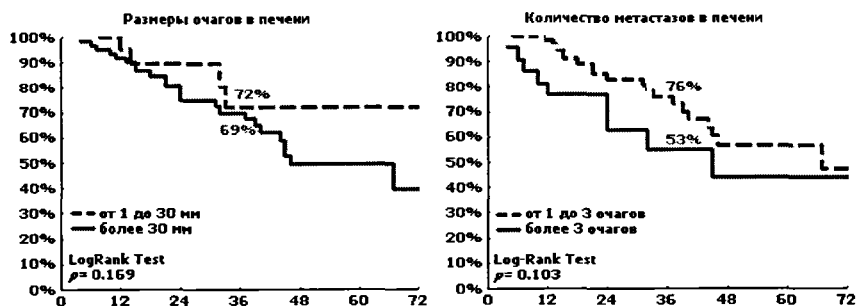


Рисунок 6. Общая выживаемость пациентов в зависимости от размера и количества метастазов

Если анализировать полученные данные самостоятельно, а не в контексте многофакторного анализа, то их влияние на 3-летнюю выживаемость незначительно. В свою очередь такая распространенность потребовала удаления более 4 сегментов у 23% больных, что также не сказалось положительно на выживаемости: 63% против 72% ($p=0.14$).

Окончательный регрессионный анализ доказал тот факт, что только совокупность взаимосвязанных признаков имеет значение, но не каждый в отдельности. Все выбранные критерии оценки агрессивности заболевания или особенностей лечения имели теоретическое значение и не оказывали значительного влияния на общую продолжительность жизни больных с метастатическим колоректальным раком. Пролонгированная по времени и рискованная с онкологической точки зрения двухэтапная стратегия не ухудшает онкологический прогноз (рисунок 7).

Обобщая полученный материал, можно сказать, что двухэтапная стратегия является единственным на сегодняшний день хирургическим методом, позволяющим лечить пациентов с множественным билобарным поражением и малым объемом левой доли. Несмотря на то, что у 79% больных диагностируется прогрессия заболевания после первого этапа, лечение удается завершить у 73%. При этом отдаленные результаты этой группы пациентов сравнимы с результатами лечения прогностически более благоприятной группы монолобарного метастатического поражения.

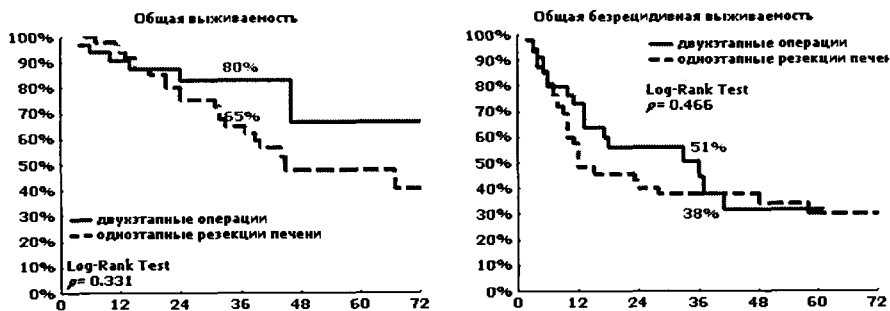


Рисунок 7. Безрецидивная и общая выживаемость пациентов в зависимости от выбранной стратегии лечения.

ВЫВОДЫ

1. Двухэтапные операции расширяют возможности хирургического лечения пациентов с билобарными колоректальными метастазами в печени и малым объемом левой доли. По нашим данным увеличение объема левой доли после окклюзии правой ветви воротной вены составило в среднем 10,6%, что позволило выполнить резекцию 73% больных.

2. Редукция кровотока по системе правой воротной вены сопровождается не только гипотрофией правой доли, но и ростом и увеличением количества очагов в печени у 46% пациентов. Наличие внепеченочных интраабдоминальных метастазов может расцениваться как противопоказание ко 2 этапу хирургического лечения. Отказ от 2 этапа был продиктован прогрессией заболевания (79%), недостаточным приростом левой доли (7%) и декомпенсацией сопутствующих заболеваний (14%).

3. Частота послеоперационных осложнений после двухэтапного лечения не отличается от таковой после одноэтапных резекций печени: 37% vs 42%, $p=0.6$. Среди специфических осложнений в обеих группах преобладали желчные (23.5% и 40%). Печеночная недостаточность была диагностирована только в группе резекций (10%).

4. Фактор, независимо влияющий на риск возврата заболевания в печени – наличие внепеченочных очагов метастазирования. Негативное влияние на общую безрецидивную выживаемость оказывали синхронность метастазирования и проведение гемотрансфузий в ходе резекций печени.

5. Общая и безрецидивная 3-летняя выживаемость больных после двухэтапного лечения статистически значимо не отличалась от выживаемости пациентов после одноэтапных резекций печени: 80% и 51% vs 65% и 38%, соответственно ($p>0.1$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При объеме левой доли менее 25–30% от общего объема функционирующей паренхимы печени (менее 40% после химиотерапии) пациенту могут быть рекомендованы окклюдизирующие операции на правой ветви воротной вены с целью компенсаторной гипертрофии планируемого пострезекционного остатка.

2. Билобарное поражение не является абсолютным противопоказанием к хирургическому лечению. Двухэтапная стратегия позволяет выполнить резекцию печени в радикальном объеме с хорошими непосредственными и отдаленными результатами.

3. Наличие неоперабельного внепеченочного интраабдоминального поражения является противопоказанием к выполнению двухэтапного лечения метастазов колоректального рака в печени.

4. Наш опыт подтверждает, что оптимальные сроки выполнения 2 этапа хирургического лечения могут быть ограничены 4 неделями после окклюзии правой ветви воротной вены.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ

ДИССЕРТАЦИИ

1. Скипенко О.Г., Полишук Л.О., Бирюков А.Ю., Шатверян Г.А., Багмет Н.Н., Тарасюк Т.И.. Двухэтапные резекции печени при метастатическом колоректальном раке // Материалы международной конференции и научно-практической школы «Новые горизонты в лечении гепатопанкреатодуоденального рака и гастроинтестинальных стромальных опухолей» – Москва, 2011.–С.92–93.

2. Скипенко О.Г., Полишук Л.О., Секачева М.И., Шатверян Г.А., Бирюков А.Ю., Тарасюк Т.И., Беджаниян А.Л., Багмет Н.Н. «Мультимодальный подход к лечению метастатического колоректального рака печени» // Материалы XVIII международного конгресса хирургов-гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии» – Москва, 2011.–С.107–108.

3. Полишук Л.О., Скипенко О.Г., Абдуллаев А.Г., Поляков Р.С., Секачева М.И., Шатверян Г.А., Бирюков А.Ю., Скипенко Т.О.\\ Прогрессирование метастатического колоректального рака после окклюзии правой ветви воротной вены // Хирургия.–2011.–№10.–С.4-13.

4. Скипенко О.Г., Полишук Л.О., Беджаниян А.Л., Секачева М.И., Чардаров Н.К., Багмет Н.Н., Бирюков А.Ю., Скипенко Т.О. Анализ отдаленных результатов комбинированного лечения больных метастазами колоректального рака в печени с использованием международной базы данных LiverMetSurvey // Анналы хирургической гепатологии.–2012.–№3.–С.17-26.

5. Bagmet N., Skipenko O., Shatveryan G., Polischuk L., Biryukov A., Khovrin V. Two-stage surgery for unresectable colorectal liver metastases: results and prognostic factors // Abstracts of the 10th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association, 1-5 July, Paris, France. – 2012. – p.982.

ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

ИМТ	Индекс массы тела
МРТ	Магнито-резонансная томография
КТ	Компьютерная томография
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ПЭТ	Позитронно-эмиссионная томография
ПГГЭ	Правосторонняя гемигепатэктомия
рПГГЭ	Расширенная правосторонняя гемигепатэктомия
5ФУ	5-фторурацил
ППРО	Планируемый пострезекционный остаток
ПВА	Поливиниловый спирт (поливинилалкоголь)
РЧА	Радиочастотная термоабляция

Подписано в печать 09.11.2012 г.

Формат 60х90/16. Заказ 1609. Тираж 100 экз. Усл.-печ. л. 1,0.

Печать офсетная. Бумага для множительных аппаратов.

Отпечатано в ООО "ФЭД+", Москва, Ленинский пр. 42, тел. (495)774-26-96