

стомы и проведение системной и местной консервативной терапии в 37,2% случаев приводит к ремиссии воспалительного процесса в отключенной толстой кишке и заживлению перианальных поражений, что позволяет сохранить толстую кишку и впоследствии восстановить непрерывность желудочно-кишечного тракта.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2001. С. 65–66.
2. Белоусова Е. А. Биологическая стратегия в лечении воспалительных заболеваний кишечника // Фарматека. 2006. № 6. С. 8.
3. Михайлова Т. Л., Румянцев В. Г., Киркин Б. В. и др. Определение активности воспалительного процесса у больных неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. 1999. № 4. С. 52–55.
4. Fanner R. G. et al. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical of 615 cases // Gastroenterology. 1975. Vol. 68. P. 627–635.
5. Fichera A., Michelassi F. Surgical treatment of Crohn's disease // J. Gastroint. Surg. 2007. Vol. 11, № 6. P. 791–803.
6. Gordon P. H. Principles and practice of surgery for the colon, rectum, and anus. 3rd Ed. N. Y. 2007. Vol. 3. P. 145–148.
7. Greenstein A. J. et al. Intra-abdominal abscess in Crohn's (ileo)colitis // Am. J. Surg. 1985. Vol. 143. P. 27–37.
8. Heitland W. Chirurgische Therapie von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Was muss der Internist wissen? // Internist. (Berl). 2002. Bd 43. S. 1412–1418.
9. McClane S. J., Rombeau J. L. Anorectal Crohn's disease // Surg. Clin. North. Am. 2001. Vol. 81, № 1. P. 169–183.
10. Michelassi F., Balestracci T., Chappell R. et al. Primary and recurrent Crohn's disease. Experience with 1379 patient // Ann. Surg. 1991. Vol. 214. P. 230–238.
11. Michelassi F., Melis M., Rubin M., Hurst R. D. Surgical treatment of anorectal complications in Crohn's disease // Surgery. 2000. Vol. 128, № 4. P. 597–603.
12. Mueller M. H., Geis M., Glatzle J. et al. Risk of fecal diversion in complicated perianal Crohn's disease // J. Gastrointest. Surg. 2007. Vol. 11, № 4. P. 529–537.
13. Whiteford M. H., Kilkenny J., Hyman N. et al. Practice parameters for the treatment of perianal abscess and fistula-in-ano (revised) // Dis. Colon. Rectum. 2005. Vol. 48, № 7. P. 1337–1342.

Поступила 27.06.2012

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.36-089.87:616-089.163:615.28:616.3-006.04

## ОБШИРНЫЕ РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ С ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ РЕГИОНАРНОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ ПО ПОВОДУ МЕТАСТАЗОВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

К. Г. Мамонтов\*<sup>1</sup>, А. Г. Котельников<sup>2</sup>, А. А. Пономаренко<sup>3</sup>, С. А. Лазарев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Алтайский филиал ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» РАМН, Барнаул; <sup>2</sup>ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» РАМН, Москва; <sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Минздрава России

**Цель.** Изучить эффективность обширных резекций печени с предоперационной регионарной химиотерапией по поводу метастазов колоректального рака.

**Материал и методы.** Проведен анализ результатов обширных резекций печени с предоперационной регионарной внутриартериальной химиотерапией у 106 больных с метастазами колоректального рака в печени. У 64 (60%) из этих больных отмечались билобарные метастазы, у 50 (47%) – множественные, у 22 (21%) наряду с метастазами в печени имелись внепеченочные метастазы, которые также были удалены.

**Результаты.** Включение бевацизумаба в состав дооперационной регионарной химиотерапии не привело к повышению интраоперационной кровопотери, частоты послеоперационных осложнений. Частота развития печеночной недостаточности у оперированных составила 37%, желчных свищей – 11%. Предоперационная многокурсовая регионарная химиотерапия у 5 (4,7%) больных с множественными метастазами и поражением 7 сегментов печени, то есть формально с нерезектабельным метастатическим раком, позволила сократить объем поражения органа и выполнить радикальную резекцию печени.

**Заключение.** Достоверно худшие отдаленные результаты отмечены у пациентов с множественными метастазами в печени, метастазами в лимфоузлах гепатодуоденальной связки и расстоянием между границей резекции печени и краем опухоли менее 1 см.

**Ключевые слова:** метастазы колоректального рака в печени, предоперационная регионарная химиотерапия, кровопотеря, послеоперационные осложнения.

\*Мамонтов Константин Григорьевич, кандидат мед. наук, зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения. 656049, Барнаул, ул. Никитина, д. 77.

**Extensive hepatic resections with preoperative regional chemotherapy for metastases of colorectal carcinoma****K. G. Mamontov<sup>1</sup>, A. G. Kotelnikov<sup>2</sup>, A. A. Ponomarenko<sup>3</sup>, S. A. Lazarev<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Altai branch of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Barnaul;<sup>2</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow; <sup>3</sup>Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation*Objective.* To study efficacy of extensive hepatic resections with preoperative regional chemotherapy for metastases of colorectal carcinoma.*Material and methods.* The analysis of results for extensive hepatic resections with preoperative regional intra-arterial chemotherapy in 106 patients with colorectal liver metastases was performed. 64 (60%) patients had bilobate metastases, 50 (47%) patients had multiple metastases, 22 (21%) patients had liver metastases as well as extrahepatic metastases that were also excised.*Results.* Bevacizumab in preoperative regional chemotherapy did not lead to increase of intraoperative hemorrhage, frequency of postoperative complications. Frequency of development of hepatic failure in operated patients was 37%, biliary fistulas was 11%. Preoperative multi-course regional chemotherapy was in 5 (4.7%) patients with multiple metastases and lesion of 7 liver segments i.e. with unresectable metastatic cancer allowed us to reduce the volume of lesion in organ and perform radical hepatic resection.*Conclusion.* Significantly worse long-term results were in patients with multiple liver metastases, metastases in lymph nodes of hepatoduodenal ligament. The distance between the border of hepatic resection and edge of tumour was less than 1 sm.

Key words: colorectal liver metastases, perioperative regional chemotherapy, hemorrhage, postoperative complications.

**Введение**

Операции на печени до середины XX в. выполнялись крайне редко. Незнание анатомических особенностей печени, связанных главным образом с ее кровоснабжением, являлось основной причиной массивной интраоперационной кровопотери, некроза оставшейся части печени и, следовательно, высокого уровня послеоперационных осложнений и летальности. Наиболее полное описание хирургической анатомии печени было сделано С. Couinaud (1957 г.). В России самый большой вклад в решение этой проблемы внес В. С. Шапкин. В 1967 г. он опубликовал монографию «Резекция печени», в которой на основе собственного изучения афферентного, эфферентного кровообращения и желчеоттока обосновал выполнение различных резекций печени в анатомическом варианте воротным и фиссуральным способом, охарактеризовав фиссуральный способ резекции печени как доступ к глиссоновым воротам органа или сосудисто-секреторной ножке любой анатомической части органа через паренхимы печени. Самый крупный клинический опыт резекций печени фиссуральным способом представлен вьетнамскими хирургами (Tung T. T., 1967). К настоящему времени в результате усилий зарубежных и отечественных исследователей анатомическая резекция печени, то есть резекция, основанная на четких анатомических представлениях о кровоснабжении и желчеоттоке, стала общепринятой.

Из многочисленных способов, уменьшающих кровопотерю во время резекции печени, общедоступным и достаточно эффективным остается временное прекращение афферентного кровообращения в органе (способ Pringle). Но главным фактором, обеспечивающим профилактику массивной интраоперационной кровопотери, является анатомическая резекция, выполняемая по возможности воротным способом. Воротный способ гемигепатэктомии, осуществляемый путем изолированного, отдельного выделения и перевязки каждого из сосудисто-секреторных элементов ворот той или иной анатомической доли печени, подлежащей удалению, прекращает афферентный кровоток в удаляемой доле и таким образом уменьшает кровотечение во время последующей транссекции печени по четко обозначенной линии,

соответствующей срединной портальной фиссуре. Кроме того, и это особенно важно при резекциях по поводу первичного и метастатического рака печени, воротный способ резекции идеально соответствует принципу онкологического радикализма, поскольку подразумевает скелетизацию всех трубчатых структур ворот печени с иссечением их фасциально-клетчаточных футляров. В последних, как известно, находятся лимфатические узлы, лимфатические сосуды, нервы, которые могут содержать опухолевые элементы (Патютко Ю. И., 2005; Журавлев В. А., 2008).

Обеспечение онкологического радикализма операции невозможно без выбора адекватного объема резекции печени. Несомненно, первыми факторами, определяющими величину резекции печени, являются объем и локализация опухолевого поражения. Безотносительно от объема резекции печени (расширенная гемигепатэктомия, гемигепатэктомия, секторэктомия или сегментэктомия) радикальной резекцией будет такая, при которой удаляется часть органа, где разветвляется сосудисто-секреторная ножка, имеющая отношение к опухоли, то есть часть печени, которая может хотя бы потенциально содержать опухолевые микрометастазы (Шапкин В. С., 1967, 1970).

Кандидатами на хирургическое лечение долгое время были пациенты с унилобарными солитарными и единичными метастазами колоректального рака в печени. Частота осложнений после резекций печени в этой группе колеблется от 20 до 45%. Послеоперационная летальность не превышает 5%. Показатели 5-летней выживаемости варьируют от 28 до 60%. Достоверно лучшие отдаленные результаты наблюдаются у пациентов, получавших профилактическую химиотерапию, что позволяет считать комбинированное лечение с адъювантной химиотерапией современным стандартом [4, 5, 8, 13, 14]. К сожалению, число больных с единичными метастазами в печени и поражением одной доли не превышает 10%. Гораздо больше больных с множественными, биллобарными метастазами и внепеченочными метастазами наряду с метастазами в печени, то есть больных с неблагоприятным прогнозом [3, 4, 9]. По этой причине активно разрабатывается комбинированное лечение с дооперационной химиотерапией. Она призвана уменьшить объем

поражения печени, «девитализировать» опухоль и таким образом снизить вероятность диссеминации опухоли на этапе мобилизации удаляемой части печени, подавить имеющиеся опухолевые очаги в организме больного.

Труднодостижимой целью предоперационной химиотерапии является перевод первично неоперабельных больных в разряд операбельных. В связи с этим важны четкие критерии неоперабельности: поражение 6 и более сегментов печени или более 70% паренхимы органа, инвазия устьев 3 основных печеночных вен или обеих ветвей воротной вены, наличие нерезектабельных отдаленных внепеченочных метастазов, низкие функциональные показатели печеночно-клеточной функции.

Остается актуальным вопрос о переносимости большими обширными резекций печени после многокурсовой регионарной химиотерапии, внутриартериального (в печеночную артерию) введения бевацизумаба.

### Материал и методы

В данной статье представлены результаты хирургического лечения с дооперационной регионарной химиотерапией 106 больных с метастазами рака толстой кишки в печени, находившихся в Алтайском филиале ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН с ноября 2005 г. по январь 2012 г.

Среди больных мужчин было 51 (48%), женщин – 55 (52%). Локализация первичной опухоли в ободочной кишке отмечена у 65 (61%) больных, в прямой кишке – у 41 (39%) больного. Распределение первичной опухоли в соответствии с классификацией по Dukes было следующим: А – 3 (3%), В – 30 (28%), С – 25 (24%), D – 48 (45%). Чаше отмечалось билобарное поражение печени – у 64 (60%) больных. Множественные метастазы диагностированы у 50 (47%) больных. Внепеченочные метастазы наряду с метастазами в печени выявлены у 22 (21%) больных. Из числа последних метастазы в лимфоузлах ворот печени были у 18 (17%) больных. Максимальный размер метастатических очагов в печени колебался от 1,5 до 27 см (в среднем 6 см).

Больные были разделены на две группы в зависимости от схемы периоперационного противоопухолевого лекарственного лечения. Пациенты 1-й группы – 62 (58%) больных – получали внутриартериальную

(в печеночную артерию) химиотерапию по схеме FOLFOX-6 (1-й день: оксалиплатин – 100 мг/м<sup>2</sup>, фоллиат кальция – 400 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил – 400 мг/м<sup>2</sup> струйно, затем – 2400 мг/м<sup>2</sup> в виде 46-часовой инфузии). Во 2-ю группу включены 44 (42%) пациента, получавшие химиотерапию по аналогичной схеме с внутриартериальным введением бевацизумаба в дозе 5 мг/кг веса больного. Количество курсов – от 4 до 6, с интервалом 2 недели. Резекцию печени выполняли через 4–6 недель после окончания химиотерапии. После резекции печени при наличии ответа опухоли на дооперационную химиотерапию проводилась аналогичная лекарственная терапия. Пациенты, у которых отмечалось прогрессирование заболевания на проведение предоперационной регионарной химиотерапии, адьювантная химиотерапия проводилась по схеме, включающей иринотекан вместо оксалиплатина (FOLFIRI) [20]. Количество курсов предоперационной и послеоперационной химиотерапии в группах достоверно не различалось.

Данные об объеме резекции печени представлены в таблице 1.

Обращает на себя внимание следующий факт: у всех больных выполнены обширные резекции печени – 106 операций, что отражает распространение опухолевого поражения в печени. Соотношение выполненных операций по объему резекции печени в двух группах статистически не различается ( $p=0,2$ ). У 41 (39%) больного с билобарными метастазами в печени выполнялась гемигепатэктомия в стандартном или расширенном варианте на стороне большего поражения с так называемой околоопухолевой резекцией контралатеральной доли, в том числе РППГЭ в сочетании с резекцией контралатеральной доли у 6 пациентов. Расширенная левосторонняя гемигепатэктомия с экономной резекцией правого латерального сектора печени выполнена в 2 случаях.

Расширенная гемигепатэктомия и расширенная гемигепатэктомия с резекцией оставшейся части печени относятся к предельно допустимым по объему резекциям печени. Таких операций – 31 (29%), то есть почти каждая третья операция во всей исследуемой группе.

В связи с инвазией опухоли печени прилежащих органов и структур у 16 (15%) пациентов выполнялись комбинированные резекции. Наиболее часто помимо резекции печени выполнялась резекция диа-

Таблица 1

Характер выполненных резекций печени с предоперационной химиотерапией

Объем операции	FOLFOX	FOLFOX+бевацизумаб	Итого
ПГГЭ	18 (29%)	13 (29%)	31 (29%)
ПГГЭ + резекция контралат. доли	11 (18%)	10 (23%)	21 (20%)
РППГЭ	13 (21%)	7 (16%)	20 (19%)
РППГЭ + резекция контралат. доли	2 (3%)	4 (9%)	6 (6%)
ЛГГЭ	6 (10%)	5 (12%)	11 (10%)
ЛГГЭ + резекция контралат. доли	8 (13%)	4 (9%)	12 (11%)
РЛГГЭ	2 (3%)	1 (2%)	3 (3%)
РЛГГЭ + резекция контралат. доли	2 (3%)	0	2 (2%)
Всего ...	62 (100%)	44 (100%)	106 (100%)

Примечание. ПГГЭ – правосторонняя гемигепатэктомия; РППГЭ – расширенная правосторонняя гемигепатэктомия; ЛГГЭ – левосторонняя гемигепатэктомия; РЛГГЭ – расширенная левосторонняя гемигепатэктомия.

фрагмы — у 13 пациентов. При вращении опухоли в магистральные сосуды в 3 случаях выполнены: резекция нижней полой вены — у двух больных и у одного — резекция воротной вены.

Как было отмечено выше, из 22 больных с внепеченочными проявлениями заболевания в момент резекции печени у 18 имелись метастазы в лимфоузлах ворот печени. Еще у 4 больных установлена следующая локализация внепеченочных метастазов: яичник, лимфоузлы малого таза, тонкая кишка, подвздошные лимфоузлы. Все внепеченочные проявления независимо от локализации были удалены в момент резекции печени. То есть у всех больных операция носила радикальный характер.

Все без исключения обширные резекции печени выполнялись воротным способом. У 39 больных, главным образом при расширенных гемигепатэктомиях, трансекция печени осуществлялась при пережатых афферентных сосудах печени в течение не более 20 мин.

Количественные данные с нормальным распределением признака сравнивались с помощью дисперсионного анализа. Количественные данные с непараметрическим распределением признака сравнивались с использованием критерия Манна–Уитни для двух групп и критерия Фридмана ANOVA для множества групп. При множественном сравнении использовалась поправка Бонферони. Для сравнения качественных данных применяли тест  $\chi^2$ . Выживаемость оценивалась по методу Каплана–Майера. Кривые выживаемости сравнивались с помощью log-rank-теста.

### Результаты

Данные об эффективности предоперационной химиотерапии в двух сравниваемых группах лечения представлены в таблице 2.

Отмечается достоверное увеличение частичного противоопухолевого ответа до 46% и уменьшение частоты прогрессирования заболевания на фоне проводимой химиотерапии во 2-й группе, где использовался бевацизумаб, по сравнению с 1-й группой (11 и 26% соответственно).

В результате проведения многокурсовой регионарной химиотерапии 5 (5%) больных переведены в разряд операбельных. До химиотерапии у всех у них было поражено метастазами 7 сегментов печени. Всем этим пациентам выполнены различные варианты расширенной гемигепатэктомии.

При сравнении исследуемых групп достоверного различия по объему интраоперационной кровопотери (мл) не выявлено:

— 1-я группа (FOLFOX;  $n=62$ ): медиана 1000, квартили 600:1450;

— 2-я группа (FOLFOX+бевацизумаб;  $n=44$ ): медиана 900, квартили 600:1500.

Данные об интраоперационной кровопотере в зависимости от характера обширной резекции печени представлены в таблице 3.

Анализ полученных данных позволил выявить определенную закономерность: в структуре обширных резекций печени объем интраоперационной кровопотери заметно возрастал от стандартной гемигепатэктомии, даже если она выполнялась вместе с

Таблица 2

#### Ответ опухоли на лечение в зависимости от схемы дооперационного лечения

Результат	FOLFOX ( $n=62$ )	FOLFOX+ бевацизумаб ( $n=44$ )
Полный ответ	—	—
Частичный ответ	6 (10%)	20 (46%)
Стабилизация	40 (64%)	19 (43%)
Прогрессирование	16 (26%)	5 (11%)

Таблица 3

#### Интраоперационная кровопотеря (мл) при обширных резекциях печени

Характер обширной резекции печени	Кровопотеря, медиана (квартили)
ПГГЭ ( $n=31$ )	700 (450:1200)
РПГГЭ ( $n=20$ )	1200 (800:1600)
ПГГЭ + резекция контралат. доли ( $n=21$ )	900 (600:1200)
РПГГЭ + резекция контралат. доли ( $n=6$ )	1300 (1100:1600)
ЛГГЭ ( $n=11$ )	800 (400:1000)
РЛГГЭ ( $n=3$ )	2000 (1200:3500)
ЛГГЭ + резекция контралат. доли ( $n=12$ )	1300 (650:2100)
РЛГГЭ + резекция контралат. доли ( $n=2$ )	1775 (950:2600)

Таблица 4

#### Кровопотеря (мл) в зависимости от объема обширной резекции печени и стороны наибольшей резекции печени

Характер операции	Кровопотеря, медиана (квартили)		$p$
	Стандартная ГГЭ	Расширенная ГГЭ	
ПГГЭ	800 (600:1200)	1200 (800:1500)	0,004
ЛГГЭ	1000 (600:1500)	2000 (1200:2600)	0,07

околоопухолевой резекцией оставшейся доли, к расширенной гемигепатэктомии. Максимальная кровопотеря отмечена при выполнении расширенной левосторонней гемигепатэктомии. Также установлено, что околоопухолевая резекция оставшейся доли печени при стандартной гемигепатэктомии, независимо от стороны ее выполнения, не привела к статистически достоверному увеличению кровопотери по сравнению с группой больных, у которых резекция оставшейся доли печени при гемигепатэктомии на стороне большего поражения не выполнялась.

Для лучшей наглядности в таблице 4 представлены данные об интраоперационной кровопотере в зависимости от объема обширной резекции и стороны наибольшей резекции печени, независимо от наличия экономной резекции оставшейся части печени.

С увеличением объема операции от стандартной ПГГЭ к РПГГЭ наблюдалось статистически достоверное увеличение объема кровопотери ( $p=0,004$ ). Расширенная ЛГГЭ также сопровождалась большим объемом кровопотери, хотя различие не носит статистически достоверного характера ( $p=0,07$ ).

Послеоперационная летальность среди всех оперированных составила 2,8%. Причиной смерти двух больных явилась острая печеночная недостаточность, один больной умер от перитонита, обусловленного кишечными свищами.

Таблица 5

## Частота ведущих послеоперационных осложнений

Осложнения	Частота развития
Печеночная недостаточность	39 (37%)
Желчный свищ	12 (11%)
Почечная недостаточность	8 (8%)
Прочие	12 (11%)

Послеоперационные осложнения после выполненных операций на печени наблюдались у 54 (51%) больных. Естественно, учитывались все осложнения, включая нагноение послеоперационной раны. Данные о частоте ведущих осложнений представлены в таблице 5.

Ведущее место по частоте развития занимает печеночная недостаточность. Относительно высокий процент этого осложнения можно объяснить тем, что всем больным выполнены обширные резекции печени. Второе место по частоте развития занимают желчные свищи – 11% случаев.

Данные о частоте ведущих осложнений в зависимости от характера обширной резекции печени представлены в таблице 6.

Полученные результаты свидетельствуют о печеночной недостаточности как наиболее частом осложнении послеоперационного периода у перенесших обширные резекции печени. Причем частота данного осложнения после расширенных гемигепатэктомий, равно как и гемигепатэктомий с резекцией контралатеральной доли, достоверно превалирует над частотой печеночной недостаточности в послеоперационном периоде после стандартных операций.

Главным критерием эффективности лечения онкологических больных является отдаленная выживаемость. Данные о выживаемости среди пациентов,

перенесших комбинированное лечение с периоперационной регионарной химиотерапией, представлены в таблице 7.

Анализ показал, что статистически достоверных различий между уровнем отдаленной выживаемости в группах больных с бевацизумабом и без него в составе дооперационной внутриартериальной химиотерапии нет.

Отсутствие достоверных различий между сравниваемыми группами больных по показателям отдаленной выживаемости позволяет оценить прогностическое значение ряда клинических и патолого-анатомических признаков в объединенной группе независимо от использования бевацизумаба в составе дооперационной регионарной химиотерапии.

Проведен однофакторный анализ отдаленной выживаемости больных с метастазами колоректального рака в печени в зависимости от каждого из предполагаемых прогностически значимых клинических и патолого-анатомических признаков во всей группе (табл. 8).

Однофакторный анализ выживаемости больных, перенесших комбинированное лечение с периоперационной регионарной химиотерапией, выявил, что выживаемость статистически достоверно ниже при распространенном характере первичной опухоли (стадия С по Dukes) в момент ее удаления, биллобарном поражении печени метастазами, множественных метастазах в печени, наличии внепеченочных метастазов в момент резекции печени и расстоянии от края опухоли до границы резекции печени менее 1 см.

При многофакторном анализе 5 вышеназванных факторов сведены к 3 независимым факторам: множественные метастазы в печени ( $p=0,02$ ), наличие внепеченочных метастазов ( $p=0,04$ ), расстояние между краем опухоли и границей резекции менее 1 см ( $p=0,04$ ).

Таблица 6

## Частота ведущих осложнений в зависимости от характера обширных резекций печени

Характер обширных резекций печени	Частота ведущих осложнений		
	Печеночная недостаточность	Желчный свищ	Почечная недостаточность
ПГГЭ ( $n=31$ )	6 (19%)	2 (7%)	3 (10%)
ПГГЭ + рез. контралат. доли ( $n=21$ )	11 (52%)	3 (14%)	3 (14%)
РПГГЭ ( $n=20$ )	10 (50%)	3 (15%)	–
РПГГЭ + рез. контралат. доли ( $n=6$ )	4 (67%)	2 (33%)	1 (17%)
ЛГГЭ ( $n=11$ )	–	–	–
ЛГГЭ + рез. контралат. доли ( $n=12$ )	5 (42%)	1 (8%)	–
РЛГГЭ ( $n=3$ )	2 (67%)	1 (33%)	–
РЛГГЭ + рез. контралат. доли ( $n=2$ )	1 (50%)	1 (50%)	–

Таблица 7

## Показатели отдаленной выживаемости в группах комбинированного лечения с различной периоперационной регионарной химиотерапией

Дооперационная регионарная химиотерапия	Выживаемость		
	3-летняя, %	5-летняя, %	Медиана (квартили), мес
FOLFOX ( $n=62$ )	42 ± 7	14 ± 6	29 (24:44)
FOLFOX + бевацизумаб ( $n=44$ )	36 ± 10	12 ± 7	33 (28:40)
Все больные ( $n=106$ )	40 ± 6	13 ± 5	32 (26:43)

Таблица 8

**Влияние клинико-патолого-анатомических признаков на отдаленную выживаемость больных с метастазами колоректального рака, перенесших комбинированное лечение с периоперационной регионарной химиотерапией**

Клинико-патолого-анатомические признаки	Достоверность влияния признака на отдаленную выживаемость ( <i>p</i> )
Локализация первичной опухоли	0,4
Распространенность первичной опухоли	0,0007
Время выявления метастазов в печени	0,8
Включение бевацизумаба в лечение	0,9
Количество пораженных долей печени	0,04
Количество метастазов в печени	0,0003
Размер наибольшего метастаза	0,3
Внепеченочные метастазы	0,001
Расстояние от края опухоли до резекции	0,003

### Обсуждение

Альтернативы комбинированному лечению больных с метастазами колоректального рака в печени, если таковое в принципе возможно, в настоящее время нет. Ведущим в составе комбинированного лечения является хирургический метод. При солитарных и единичных метастазах с унилобарным поражением и отсутствием внепеченочных проявлений заболевания показана резекция печени с последующей многокурсовой профилактической химиотерапией [4, 18]. Сложнее выбрать лечебную тактику при множественных, биллобарных метастазах, при наличии внепеченочных метастазов наряду с метастазами в печени. Именно такие больные преобладают в структуре всех больных с метастазами колоректального рака в печени. В нашей исследуемой группе относительное число больных с наличием хотя бы одного из вышеуказанных неблагоприятных прогностических признаков составляет 83%. Сейчас постепенно формируется устойчивое мнение, что удаление всех видимых метастазов в печени, сколько бы их ни было, наряду с удалением всех определяемых внепеченочных проявлений заболевания, с дооперационной и послеоперационной химиотерапией обуславливает наилучшие отдаленные результаты, даже при выполнении микроскопически нерадикальной операции (R1). В связи с этим весьма желательной, но труднодостижимой целью является перевод больных в «резектабельное состояние», когда макроскопически радикальная операция в принципе осуществима [1, 4, 6, 21]. И здесь принципиально важна объективная оценка нерезектабельности. Критерии нерезектабельности были представлены выше [15].

Регионарный способ дооперационной химиотерапии был выбран в связи с его более высокой эффективностью, которая обусловлена значительной концентрацией противоопухолевых препаратов в печени — органе-мишени. При этом отмечается сравнительно небольшая общая токсичность химиотерапии.

У 5 (4,7%) больных с множественными разнокалиберными метастазами, поражающими 7 сегментов печени, получен эффект от проводимой дооперационной многокурсовой химиотерапии в виде сокращения размеров и числа метастазов, что позволило вы-

полнить расширенную право- или левостороннюю гемигепатэктомию. Медиана продолжительности жизни в этой подгруппе составила 21 мес. Достижима ли такая медиана без операции, только при лекарственной противоопухолевой терапии?

В нашем исследовании выполнялись лишь обширные резекции печени, что обусловлено массивным опухолевым поражением органа. Стандартная гемигепатэктомия выполнена только у 42 (40%) пациентов. Гемигепатэктомия с резекцией контралатеральной доли и расширенная гемигепатэктомия, в том числе с резекцией оставшейся части печени, проведена 60% больных. Почти каждому третьему больному выполнена предельно допустимая по объему резекция печени — расширенная гемигепатэктомия и расширенная гемигепатэктомия с резекцией оставшейся части печени.

Частота осложнений после резекции печени колеблется в пределах 20–50%. Наиболее грозными осложнениями являются: печеночная недостаточность и кровотечение [16, 17]. В нашем исследовании осложнения наблюдались у 54 (51%) пациентов. В структуре осложнений относительно преобладала печеночная недостаточность, что соответствует литературным данным.

Стандартом при выполнении резекции печени является расстояние от края опухоли до границы резекции печени не менее 1 см. Если линия резекции печени проходит по краю опухоли, то это достоверно влияет на показатели выживаемости. При статусе R0 общая выживаемость в 2 раза выше по сравнению с R1 [19].

Оставляют желать лучшего показатели общей выживаемости при наличии метастазов в лимфоузлах гепатодуоденальной связки. Так как не всегда удается макроскопически определить степень поражения лимфатических узлов в воротах печени, лимфодиссекцию следует считать необходимым этапом операции. Это имеет не только диагностическое значение, но и увеличивает радикализм операции: у 17% больных в нашем исследовании гистологически подтверждены метастазы в лимфоузлах гепатодуоденальной связки. Кроме того, выше мы упоминали о полном соответствии лимфодиссекции отдельной обработке сосудов и протоков в глиссоновых воротах печени. В литературе сообщается о 5-летней выживаемости у 10–18% больных с метастазами в лимфоузлах ворот печени при выполнении лимфодиссекции и периоперационной химиотерапии [7, 10, 11]. Наши результаты в данной подгруппе пока более скромные.

### Заключение

Полученные результаты лечения больных с метастазами колоректального рака в печени с неблагоприятными факторами прогноза свидетельствуют об относительной эффективности комбинированного лечения, в котором резекция печени предшествует многокурсовая регионарная химиотерапия. Использование бевацизумаба в составе лекарственного лечения сопровождается более высокой эффективностью химиотерапии, но пока не привело к статистически достоверному улучшению показателей отдаленной выживаемости.

Показаниями к дооперационной химиотерапии являются: изначально нерезектабельный характер поражения печени и/или наличие неудалимых внепеченочных проявлений заболевания, возможно — множественный характер поражения печени и в принципе удалимые внепеченочные метастазы колоректального рака.

Дальнейшие исследования планируется осуществлять в двух направлениях: первое — сравнительное изучение регионарной и системной периоперационной химиотерапии, второе — оценка прогностического значения экспрессии VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста) и EGFR (рецепторы эпидермального фактора роста) в связи с применением бевацизумаба и цетуксимаба в неoadъювантном режиме.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Журавлев В. А. Радикальные операции у «неоперабельных» больных с очаговыми поражениями печени. Киров: Вятка, 2000.
2. Лазарев А. Ф., Рассоха А. В., Мамаев А. Н. и др. Применение рекомбинантного фактора VII A у онкологических больных, при кровотечениях, развившихся во время вмешательств и в послеоперационном периоде // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2009. Т. 20, № 4. С. 76–79.
3. Патютко Ю. И. Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени. М.: Медицина, 2005.
4. Abdalla E. K., Adam R. et al. Improving respectability of hepatic colorectal metastases: Expert Consensus Statement // Ann. Surg. Oncol. 2006. Vol. 13, № 10. P. 1271–1280.
5. Adam R., Laurent A., Azoulay D. et al. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors // Ann. Surg. 2000. Vol. 232. P. 777–785.
6. 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, № 6. P. 1052–1060.
7. Adam R., Wicherts D. A., de Haas R. J. et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. P. 1829–1835.
8. Azoulay D., Andreani P., Maggi U. et al. Combined liver resection and reconstruction of the supra-renal vena cava: The Paul Brousse experience // Ann. Surg. 2006. Vol. 244. P. 80–88.
9. Clavient P.-A., Petrowsky H. et al. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation // New Engl. J. Med. 2007. Vol. 356, № 15. P. 1545–1559.
10. 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. 11. P. 900–909.
11. Elias D., Sideris L., Pocard M. et al. Results of R0 resection for colorectal liver metastases associated with extrahepatic disease // Ann. Surg. Oncol. 2004. Vol. 11, № 3. P. 274–280.
12. Folprecht G., Gruenberger Th., Bechstein W. O. et al. Tumor response and secondary respectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: / the CELIM randomized phase 2 trial // Lancet Oncol. 2010. Vol. 11. P. 38–47.
13. Hemming A. W., Reed Al., Langham M. R. Jr et al. Combined resection of the liver and inferior vena cava for hepatic malignancy // Ann. Surg. 2004. Vol. 239. P. 712–719.
14. Kemeny M. M., Adak S., Gray B. et al. Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy — an intergroup study // J. Clin. Oncol. 2002. Vol. 20, № 6. P. 1499–505.
15. Kemeny N. E. Current approaches for liver — only metastases in colorectal cancer // Com. Oncology. 2006. Vol. 3, № 6. P. 26–35.
16. Leong S., Coffy J. C., Hill A. D. Hepatic resection for colorectal metastases. Value for risk scoring systems // Ann. Surg. 2007. Vol. 246, № 2. P. 183–191.
17. Minagawa M., Makuuchi M., Torzilli G. et al. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer // Ann. Surg. 2000. Vol. 231, № 4. P. 487–499.
18. Nordlinger B., Van Cutsem E., Gruenberger T. et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel // Ann. Oncol. 2009. Vol. 20, № 6. P. 985–992.
19. Poultides G. A., Schulick R. D., Pawlik T. M. Hepatic resection for colorectal metastases: the impact of surgical margin status on outcome // HPB (Oxford). 2010. Vol. 12. P. 43–49.
20. Tournigand C., Andre T., Achille E. et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR study // J. Clin. Oncol. 2004. Vol. 22. P. 229–237.
21. Wicherts D. A., Miller R., de Haas R. J. et al. Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases // Ann. Surg. 2008. Vol. 248. P. 626–637.

Поступила 28.06.2012

© Е. М. ВАСИЛЬЧЕНКО, Г. К. ЗОЛОЕВ, 2012

УДК 616.718-089.873-036.8

## ПОКАЗАТЕЛИ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ НЕДИАБЕТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА ПОСЛЕ АМПУТАЦИИ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ. ПОПУЛЯЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Е. М. Васильченко\*, Г. К. Золоев

ФГБУ «Новокузнецкий научно-практический центр медико-социальной экспертизы и реабилитации инвалидов» (ген. директор — профессор Г. К. Золоев) ФМБА РФ

*Цель.* Изучение показателей пятилетней выживаемости пациентов с заболеваниями периферических артерий (ЗПА) недиабетического генеза после ампутации нижней конечности в популяции жителей г. Новокузнецка, в разных половозрастных группах.

\*Васильченко Елена Михайловна, кандидат мед. наук, зам. генерального директора по организационно-методической работе. 654055, Новокузнецк, ул. Малая, д. 7.