

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.348/35-006.04-033.2:611.36]-089-06:616.151.11-084

А.Ф. Лазарев¹, К.Г. Мамонтов¹, А.Г. Котельников², В.А. Лубенников¹, С.Л. Хайс¹**ОБШИРНЫЕ РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ РЕГИОНАРНОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ ПО ПОВОДУ МЕТАСТАЗОВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА С ВЫСОКИМ РИСКОМ МАССИВНОЙ КРОВОПОТЕРИ**¹Алтайский филиал ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, 656049, г. Барнаул;²ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, 115478, г. Москва*Цель работы — изучить влияние предоперационной регионарной химио- и биотерапии на объем интраоперационной кровопотери.**Материал и методы. Проведен анализ результатов обширных резекций печени с предоперационной регионарной внутриартериальной химиотерапией у 122 больных с метастазами колоректального рака в печени. У 69 (57%) больных отмечались билобарные метастазы, у 58 (48%) — множественные, у 27 (22%) наряду с метастазами в печени имелись внепеченочные метастазы, которые были удалены.**Результаты. Включение бевацизумаба в состав предоперационной регионарной химиотерапии не привело к повышению интраоперационной кровопотери.**Заключение. Медиана интраоперационной кровопотери в сравниваемых группах составила 1200 мл. Предоперационное противоопухолевое лекарственное лечение независимо от пути введения препаратов в количестве до 6 курсов не увеличило объем кровопотери.**Объем интраоперационной кровопотери достоверно возрастает от стандартной гемигепатэктомии к расширенной. Резекция контралатеральной доли не приводит к достоверному увеличению интраоперационной кровопотери по сравнению со стандартной операцией.**Ключевые слова: метастазы колоректального рака в печени; предоперационная регионарная химиотерапия, кровопотеря.***EXTENSIVE LIVER RESECTION WITH PREOPERATIVE REGIONAL CHEMOTHERAPY FOR COLORECTAL METASTASES IN PATIENTS WITH HIGH RISK OF BLOOD LOSS**A.F. Lazarev¹, K.G. Mamontov¹, A.G. Kotelnikov², V.A. Lubennikov¹, S.L. Khays¹¹Altai branch of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center under the Russian Academy of Medical Sciences, 656049, Barnaul, Russian Federation; ²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center under the Russian Academy of Medical Sciences, 115478, Moscow, Russian Federation*Objective: to study influence of regional chemo- and biotherapy on intraoperative blood loss.**Materials and methods: An analysis of 122 cases of extensive liver resection accompanied with regional chemotherapy in colorectal metastases patients has been performed. 69 (57%) of them had bilobar lesions, 58 (48%) – had multiple metastases, 27 (22%) – had been resected for extrahepatic metastases.**Results: bevacizumab inclusion in preoperative regional chemotherapy did not lead to increase of intraoperative blood loss.**Conclusion: Median intraoperative blood loss was 1200 ml in both groups. Up to 6 courses of preoperative antitumor therapy, regardless of route of drug introduction did not increase blood loss. Intraoperative blood loss increases from standard to extended liver resection. Resection of contralateral lobe metastases did not lead to statistically significant increase in blood loss as compared with standard operation.**Key words: colorectal cancer metastases; preoperative regional chemotherapy; blood loss.*

Операции на печени могут сопровождаться массивной интраоперационной кровопотерей. В период становления хирургической гепатологии отмечались особенно высокая интраоперационная кровопотеря и высокий уровень послеоперационных осложнений. Незнание анатомических особенностей печени, неразработанность методов и способов выделения сосудисто-секреторных ножек удаляемых частей печени яв-

лялись основной причиной столь грозных осложнений.

В настоящее время с внедрением в хирургическую гепатологию новых технологий, улучшением техники операций, качества анестезиологического пособия удалось значительно снизить послеоперационную летальность, частоту осложнений, уменьшить травматичность резекции печени и снизить объем интраоперационной кровопотери. Это объективно привело к расширению показаний к резекциям печени. В настоящее время анатомическая резекция печени, основанная на знании анатомии при билобарном поражении, множественных метастазов и метастазов в лимфатические узлы гепатодуоденальной связки стала общепринятой [1—4].

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

Таблица 1

Объем обширных резекций печени в группах лечения

Объем операции	Предоперационная регионарная химиотерапией (n = 122)	
	абс.	%
ГГЭ (n = 53)	53	43
ГГЭ + резекция контралатеральной доли (n = 33)	33	27
РГГЭ (n = 28)	28	23
РГГЭ + резекция оставшейся части печени (n = 7)	8	7

Из многочисленных способов, уменьшающих кровопотерю во время резекции печени, достаточно эффективным является временное прекращение афферентного кровотока в печени (способ Прингла). Но главным способом, обеспечивающим профилактику интраоперационной кровопотери, является анатомическая резекция, выполняемая воротным способом. Данный прием осуществляется путем поэтапного, раздельного выделения и перевязки элементов гепатодуоденальной связки, что способствует уменьшению кровопотери при выполнении транссекции печени.

Долгое время кандидатами на хирургическое лечение были пациенты с солитарными и единичными метастазами колоректального рака в печени с унилобарным поражением. Послеоперационная летальность в этой группе не превышала 5%, а частота послеоперационных осложнений составляла 25—45%. Показатели 5-летней выживаемости в группе больных с благоприятным прогнозом колебались от 30 до 60%. Достоверно лучшие показатели 5-летней выживаемости наблюдались при комбинированном лечении с профилактической адъювантной системной химиотерапией, что является стандартом лечения данных больных [5—8]. Гораздо больше больных с множественными, биллобарными, внепеченочными метастазами, размером опухоли более 5 см, что составляет не менее 2/3 больных от общего количества больных с резектабельными метастазами в печени [2, 9, 10]. Есть небезосновательное мнение, что у больных с неблагоприятным прогнозом необходимо применять химиотерапию. Только при получении эффекта, даже в случае изначальной резектабельности метастазов, показана резекция печени. При отсутствии эффекта или прогрессировании заболевания, даже при резектабельных метастазах, рекомендуется смена химиотерапии и продолжение лекарственного лечения. Сторонники такой лечебной концепции полагают, что определенный набор неблагоприятных факторов прогноза у операбельных больных сводит на нет все преимущества резекции печени перед химиотерапией.

Заслуживает внимания другой взгляд на проблему: резекции печени подвергаются все больные с неблагоприятным прогнозом, если операция носит микроскопически радикальный характер (R0) с последующей многокурсовой химиотерапией. Предоперационная химиотерапия проводится исключительно при изначальной нерезектабельности метастазов с целью перевода больного в операбельное состояние.

Остается открытым вопрос о переносимости больными обширной резекции печени с предоперационной многокурсовой регионарной химиотерапией с внутриа-артериальным введением бевацизумаба и возможным массивным интраоперационным кровотечением.

Материал и методы

С ноября 2005 по июнь 2013 г. включительно проводился набор больных с метастазами колоректального рака в печени, которым осуществлялось комбинированное лечение с предоперационной внутриа-артериальной химиотерапией. Всего в исследование включены 122 больных.

Количество мужчин (48%) и женщин (52%) в данной группе было почти одинаковым. Общее количество больных с синхронными и метасинхронными метастазами также не различалось — 50%. Чаще отмечалось биллобарное поражение печени — 69 (57%) больных. Множественные метастазы выявлены у 58 (48%) больных.

Больные были разделены на 2 группы в зависимости от схемы предоперационного лекарственного лечения. 1-я группа — 75 (61%) пациентов получала пред-

операционную регионарную химиотерапию по схеме FOLFOX-6. 2-я группа — 47 (39%) пациентов получала предоперационную регионарную химиотерапию по схеме FOLFOX-6 + бевацизумаб. Введение лекарственных препаратов осуществляли через общую печеночную артерию. Лечение проводилось с интервалом 2 нед. Медиана количества курсов химиотерапии 4 (от 3 до 6). Резекцию печени выполняли через 4—6 нед после окончания химиотерапии. После резекции печени при получении эффекта на проводимую химиотерапию адъювантная химиотерапия проводилась в этом же режиме. Пациентам, у которых отмечалось прогрессирование заболевания, адъювантная химиотерапия проводилась в режиме FOLFIRI [11]. Количество курсов периоперационной регионарной химиотерапии в сравниваемых группах достоверно не различалось.

Данные об объеме резекции печени представлены в табл. 1.

Всем больным выполнены обширные резекции печени, обусловленные объемом поражения органа. Почти половине больных выполнена стандартная гемигепатэктомия (ГГЭ). ГГЭ с резекцией контралатеральной доли выполнялась каждому четвертому пациенту, расширенная ГГЭ (РГГЭ) — каждому пятому пациенту. Относительно небольшому количеству (7% больных) выполнялась расширенная ГГЭ с резекцией оставшейся части печени.

В связи с инвазией прилежащих органов у 18 (15%) больных выполнялась комбинированная резекция. Наиболее часто выполнялась резекция диафрагмы — у 14 пациентов. При врастании опухоли в магистральные сосуды в трех случаях выполнена резекция нижней полой вены, в одном случае резекция воротной вены. Из 27 (22%) больных с внепеченочными метастазами у 18 имелись метастазы в лимфатических узлах ворот печени, которые были удалены во время операции. Все операции выполнялись исключительно воротным способом с изолированной обработкой всех элементов правой или левой гиссоновой триады.

Статистический анализ

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

Таблица 2

Интраоперационная кровопотеря среди оперированных больных

Показатель	Дооперационная регионарная химиотерапией (n = 122)	
	FOLFOX (n = 75)	FOLFOX + бевацизумаб (n = 47)
Кровопотеря, медиана, мл	1100	1250

Результаты и обсуждение

Анализ интраоперационной кровопотери при выполнении обширных резекций печени проведен в двух группах регионарной химиотерапии и представлен в табл. 2.

При сравнении исследуемых групп достоверного различия в объеме интраоперационной кровопотери не получено ($p = 0,4$). Добавление бевацизумаба к лечению достоверно не увеличивает объем интраоперационной кровопотери. Таким образом, дооперационное регионарное лекарственное лечение в количестве до 6 курсов не влияет на кровопотерю во время операции. При дальнейшем анализе непосредственных результатов лечения данные подгруппы комбинированного лечения с предоперационной регионарной химиотерапией будут объединены.

Данные об интраоперационной кровопотере в исследуемых группах в зависимости от характера обширной резекции печени (вне зависимости от стороны наибольшей резекции печени и экономной резекции оставшейся части печени) представлены в табл. 3.

В структуре обширных резекций печени объем интраоперационной кровопотери заметно возрастает от стандартной ГГЭ, даже если она выполняется с резекцией контралатеральной доли, к РГГЭ и РГГЭ с резекцией оставшейся части печени. Максимальная кровопотеря отмечена при выполнении РГГЭ с резекцией оставшейся части печени и РГГЭ без резекции оставшейся части печени. Также установлено, что околоопухолевая резекция оставшейся доли печени при стандартной ГГЭ независимо от стороны ее выполнения не привела к статистически достоверному увеличению кровопотери по сравнению с таковой у больных, у которых резекция оставшейся доли печени при ГГЭ на стороне большего поражения не выполнялась. При сравнительном анализе объемов интраоперационной кровопотери при однотипных операциях в группах статистически достоверной разницы не выявлено.

Для наглядности в табл. 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 правосторонней ГГЭ к расширенной ГГЭ наблюдается статистически достоверное увеличение объема кровопотери ($p=0,0008$) и при выполнении от стандартной левосторонней ГГЭ к расширенной левосторонней ГГЭ ($p = 0,00008$).

При сравнении стандартных операций независимо от стороны операций достоверных различий в объеме кровопотери не наблюдалось ($p = 0,7$). Расширенная левосторонняя ГГЭ сопровождается большим объемом кровопотери в сравнении с расширенной правосторонней ($p = 0,017$). Последнее, по всей видимости, обусловлено тем, что при выполнении левосторонней расширенной ГГЭ внепеченочный доступ к сосудисто-секреторной ножке правого парамедианного сектора бывает затруднен и приходится обеспечивать доступ фиссуральным способом.

Таблица 3

Интраоперационная кровопотеря в сравнимых группах в зависимости от объема операции

Характер операций	Кровопотеря, медиана, мл
ГГЭ (n = 53)	1100
ГГЭ + резекция контралатеральной доли (n = 33)	1100
РГГЭ (n = 28)	1200
РГГЭ + резекция оставшейся части (n = 7)	1950

Таблица 4

Кровопотеря в зависимости от объема и стороны обширной резекции печени

Характер операций	Кровопотеря (медиана, квартили), мл		
	стандартная ГГЭ	расширенная ГГЭ	p
Правосторонняя ГГЭ	1000 (600:1700)	1400 (800:2000)	0,0008
Левосторонняя ГГЭ	1000 (700:1500)	2550 (1200:32500)	0,00008
p	0,7	0,017	

Из многочисленных способов, уменьшающих кровопотерю во время резекции печени, имеются данные об эффективности способа Прингла – временное прекращение афферентного кровотока в печени. Проведен сравнительный анализ интраоперационной кровопотери в изучаемой группе в зависимости от временной окклюзии афферентных сосудов печени. У больных с окклюзией афферентных сосудов кровопотеря в среднем составила 1200 мл, а у больных без окклюзии афферентных сосудов – 1100 мл.

Интраоперационные кровопотери с временной окклюзией и без окклюзии афферентного кровотока статистически достоверно не различаются ($p = 0,54$).

Существенное влияние на интраоперационную кровопотерю оказывает методика выполнения обширной резекции печени. В.А. Вишневский и соавт. [4] указывают, что максимальная интраоперационная кровопотеря отмечена при фиссуральных резекциях – 3275 ± 514 мл, в то время как при воротном способе резекции печени интраоперационная кровопотеря составила 2154 ± 157 мл, различие статистически достоверно ($p < 0,05$). В нашем исследовании применялся только воротный способ резекции печени, медиана интраоперационной кровопотери составила 1200 мл. В этой же статье автор показывает, что размер метастаза оказывает непосредственное влияние на объем интраоперационной кровопотери. Минимальная кровопотеря отмечена при размере метастаза до 5 см – 1714 ± 207 мл, максимальная кровопотеря — при размере метастаза более 15 см – 2800 ± 481 мл. Таким образом, основным техническим моментом снижения интраоперационной кровопотери является выполнение обширной резекции печени в анатомическом варианте предпочтительно воротным способом.

Сроки выполнения операции зависят от переносимости химиотерапии. Минимальный срок — 2 нед при отсутствии побочных эффектов. Обычно операцию выполняют через 3—4 нед после окончания химиотерапии [12]. С другой стороны, использование биотерапии и связанные с ней возможные осложнения в виде замедления заживления раны и регенерации печени, кровотечения и тромбозы вызывают споры о сроках выполнения операции. Установлено, что VEGF участвует не только

в ангиогенезе и регенерации печени после операции, но и регулирует паракринные процессы в эндотелии синусов. Период полураспада бевацизумаба составляет у разных людей от 11 до 50 мес с медианой 21 мес [13]. Т. Gruenberger и соавт. [14] приводят 5-недельный перерыв до операции при биотерапии и 2-недельный перерыв при системной химиотерапии при этом не отмечено увеличения уровня послеоперационных осложнений. М. D'Angelica и соавт. [15] приводит медиану 6,9 нед до операции. Минимальный срок составил 3 нед.

Заключение

Таким образом, анализ непосредственных результатов обширных резекций печени с предоперационной регионарной многокурсовой химиотерапией с высоким риском интраоперационной кровопотери позволяет заключить следующее.

Медиана интраоперационной кровопотери в группе больных с дооперационной регионарной химиотерапией одинакова независимо от использования бевацизумаба. Включение бевацизумаба в схему дооперационного лекарственного лечения достоверно не привело к увеличению объема интраоперационной кровопотери. Дооперационное противопухоловое лекарственное лечение независимо от пути введения препаратов в количестве до 6 курсов не увеличило объем кровопотери.

В структуре обширных резекций печени объем интраоперационной кровопотери достоверно возрастает от стандартной ГГЭ к расширенной. Резекция контралатеральной доли не приводит к достоверному увеличению интраоперационной кровопотери по сравнению со стандартной операцией. Интраоперационные кровопотери с временной окклюзией афферентного кровотока в печени и без окклюзии афферентного кровотока в сравниваемых группах достоверно не различаются.

ЛИТЕРАТУРА

1. Журавлев В.А. Радикальные операции у «неоперабельных» больных с очаговыми поражениями печени. Киров: Вятка; 2000.
2. Патютко Ю.И. Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени. М.: Медицина; 2005.
3. Патютко Ю.И., Пылев А.Л., Сагайдак И.В., Котельников А.Г. и др. Современные подходы к лечению метастазов колоректального рака в печени. Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2008; 4: 14—28.
4. Вишневецкий В.А., Назаренко Н.А., Икрамов Р.З., Рузавин В.С., Козырин И.А. Обширные резекции печени при высоком риске массивной кровопотери. Альманах Института хирургии имени А.В. Вишневецкого. 2008; 3(3): 18—22.
5. Adam R., Laurent A., Azoulay D. et al. Twostagehepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. Ann. Surg. 2000; 232: 777—85.
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; 240: 1052—64.
7. 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; 244: 80—8.
8. 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; 20(6):1499—505.
9. Abdalla E.K., Adam R. et al. Improving respectability of hepatic colorectal metastases: Expert consensus statement. Ann. Surg. Oncol. 2006; 13(10): 1271—80.
10. Clavien P.-A., Petrowsky H. et al. Strategius for safer liver surgery and partial liver transplantation. N. Engl. J. Med. 2007; 356(15): 1545—59.

11. Tournigand C., Andre T., Achille E. et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR Study. J. Clin. Oncol. 2004; 22: 229—37.
12. Nordlinger B., Sorbye H., Debois M. et al. Feasibility and risks of preoperative chemotherapy with FOLFOX 4 and surgery for resectable colorectal liver metastases: Interim results of the EORTC Intergroup randomized phase III study. J. Clin. Oncol. 2005; 23 (Suppl.): 253.
13. Saltz L.B., Cox J.V., Blanke C. et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. N. Engl. J. Med. 2000; 343(13): 905—14.
14. Gruenberger T., Tamandl D., Puhalla H. et al. Bevacizumab plus XELOX as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. In: Meeting Proceedings 43rd ASCO. 2007: Abstr. 4064.
15. D'Angelica M., Kornprat P., Gonen M. et al. Lack of evidence for increased operative morbidity after hepatectomy with perioperative use of bevacizumab: a matched case-control study. Ann. Surg. Oncol. 2007; 14(2): 759-65.

REFERENCES

1. Zhuravlev V.A. Radical operations in patients with «inoperable» focal liver lesions. Kirov: Vyatka; 2000 (in Russian).
2. Patyutko Yu.I. Surgical treatment for malignant liver tumors. Moscow: Mediana; 2005 (in Russian).
3. Patyutko Yu.I., Pylev A.L., Sagaydak I.V., Kotel'nikov A.G. et al. Contemporary approaches to treatment for colorectal liver metastases. Bulletin of surgical gastroenterology. 2008; 4: 14—28 (in Russian).
4. Vishnevskiy V.A., Nazarenko N.A., Ikramov R.Z., Ruzavin B.C., Kozyrin I.A. Extensive liver resections in high blood loss risk. Vishnevskiy institute almanac 2008; 3(3): 18—22 (in Russian).
5. Adam R., Laurent A., Azoulay D. et al. Twostagehepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. Ann. Surg. 2000; 232: 777-85.
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; 240: 1052—64.
7. 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; 244: 80—8.
8. 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; 20(6): 1499—505.
9. Abdalla E.K., Adam R. et al. Improving respectability of hepatic colorectal metastases: Expert consensus statement. Ann. Surg. Oncol. 2006; 1271—80.
10. Clavien P.-A., Petrowsky H. et al. Strategius for safer liver surgery and partial liver transplantation. N. Engl. J. Med. 2007; 356(15): 1545—59.
11. Tournigand C., Andre T., Achille E. et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR Study. J. Clin. Oncol. 2004; 22: 229—37.
12. Nordlinger B., Sorbye H., Debois M. et al. Feasibility and risks of preoperative chemotherapy with FOLFOX 4 and surgery for resectable colorectal liver metastases: Interim results of the EORTC Intergroup randomized phase III study. J. Clin. Oncol. 2005; 23 (Suppl.): 253.
13. Saltz L.B., Cox J.V., Blanke C. et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. N. Engl. J. Med. 2000; 343(13): 905—14.
14. Gruenberger T., Tamandl D., Puhalla H. et al. Bevacizumab plus XELOX as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. In: Meeting Proceedings 43rd ASCO. 2007: Abstr. 4064.
15. D'Angelica M., Kornprat P., Gonen M. et al. Lack of evidence for increased operative morbidity after hepatectomy with perioperative use of bevacizumab: a matched case-control study. Ann. Surg. Oncol. 2007; 14(2): 759—65.