

Загайнов А.С., Шелехов А.В., Зубков Р.А.

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ СИМУЛЬТАННЫХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ МЕТАСТАЗАХ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск, Россия

Проведено ретроспективное исследование, в котором приняли участие 126 пациентов, имевших злокачественную опухоль толстой кишки с метастазами в печени. Пациентам основной группы проводилась резекция толстой кишки и резекция печени. Также во время операции выполняли радиочастотную абляцию метастазов и химиоэмболизацию воротной вены. В контрольной группе выполняли операцию на толстой кишке без вмешательства на печени. Группы сравнивали по длительности операции, объёму интраоперационной кровопотери, пребыванию в стационаре после операции, количеству осложнений и летальных случаев.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, химиоэмболизация, резекция печени

SHORT-TERM RESULTS OF SIMULTANEOUS SURGERIES AT METASTATIC COLORECTAL CANCER

Zagaynov A.S., Shelekhov A.V., Zubkov R.A.

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia

We compared the main group of patients (64 persons) underwent colon resection and liver resection, radiofrequency ablation of metastases in the liver and portal vein chemoembolization with the control group (62 persons) with the operation on the colon without intervention on the liver. The blood loss during surgery in the main group was 696.1 ± 226.3 ml and in the control group – 473.3 ± 245.9 ml ($p = 0.000008$). When performing hemihepatectomy blood loss during surgery was 802.9 ± 208.5 ml, and performing other liver resections – 575 ± 182.2 ml ($p = 0.00005$). Duration of hospital stay after the surgery in the study group was 16.8 ± 5.1 days and in the control group – 14.0 ± 4.1 days ($p = 0,001$). Duration of hospital stay after the surgery was higher in the patients after hemihepatectomy, compared to the patients who received smaller volume liver resection – 19.7 ± 3.9 versus 13.4 ± 3.8 days ($p = 0,005$). Postoperative complications were more frequent in the patients of the main group – 18 (28.1 %) vs 10 (16.1 %). However, increasing the proportion of complications in the patients with simultaneous treatment of complications associated with the summation operations on the colon and liver operations. Performing liver resection is an independent factor contributing to the prolongation of operative time and blood loss, which increases the frequency of postoperative complications and increases duration of the patient's stay in the hospital.

Key words: metastatic colorectal cancer, chemoembolization, hepatic resection

Рак толстой кишки является одним из наиболее встречающихся в структуре онкологической заболеваемости. Часто заболевание диагностируется в поздних сроках, при наличии отдалённых метастазов. Метастатическое поражение печени при колоректальном раке наблюдается в 50–60 % случаев. Несмотря на успехи современной онкологии, прогноз остаётся неутешительным. Без лечения выживаемость таких пациентов крайне низка и в среднем составляет 6–13 месяцев [8, 9] с единичными опубликованными в литературе случаями 5-летней выживаемости [8].

В случае, когда имеется изолированное метастатическое поражение печени, наилучшим методом лечения признана резекция печени [1]. По опубликованным после 2000 г. данным из клиник, доживших опыт резекций печени при метастазах колоректального рака с 1990 г., 5-летняя выживаемость составила 25–50 % [2, 3].

При метастазах в печени, выявленных на момент диагностики первичной опухоли, имеются два наиболее распространённых терапевтических подхода. Первый заключается в проведении этапного лечения

– сначала резецируют первичную опухоль, а через 3–6 месяцев планируют вмешательство на печени. В промежуток между операциями можно проводить системную химиотерапию. Отрицательным моментом в таком подходе является гепатотоксичность системной химиотерапии и, как следствие, увеличение риска печёночной недостаточности после операции [4].

Второй подход подразумевает проведение вмешательства на толстой кишке и резекции печени за одну операцию. Однако симультанные операции с резекцией печени сопряжены с большим риском послеоперационных осложнений [5, 6, 7].

Целью нашего исследования мы поставили обоснование целесообразности выполнения симультанных операций на толстой кишке и печени при колоректальном раке с метастазами в печень.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное изучение медицинской документации пациентов с распространённым колоректальным раком, имеющих метастатическое поражение печени, за период с 2002 по 2012 гг. Для

анализа использовались истории болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ «Областной онкологический диспансер».

В исследование включались пациенты, имеющие морфологически подтвержденный рак толстой кишки с наличием метастазов в печени на момент диагностики первичной опухоли. Первичная опухоль должна была быть технически резектабельна в пределах здоровых тканей. При гистологическом исследовании все опухоли представляли собой аденокарциному кишечного типа с умеренной и низкой дифференцировкой. Метастазы в печени поражали обе доли печени, количество метастазов в печени не превышало 10 и не было меньше 8. Размеры метастазов колебались от 0,5 до 5 см. Для исследования отбирали больных, у которых даже при техническом выполнении процедуры резекции печени объем остающейся паренхимы печени не превысил бы 20 %. Все больные были возрастом от 40 до 65 лет.

В исследовании не принимали участие пациенты с внепечёночными метастазами и имевшие сопутствующее онкологическое заболевание с неблагоприятным и условно благоприятным прогнозом. Из анализа исключались пациенты, имеющие тяжёлые осложнения основного заболевания: печёночную недостаточность, острую кишечную непроходимость, кишечное кровотечение и анемию тяжёлой степени. Никто из исследуемых не страдал серьёзными сопутствующими заболеваниями, которые могли бы повлиять на результаты лечения.

До начала лечения локализация опухоли в толстой кишке устанавливалась при проведении фиброколоноскопии и ирригоскопии. Факт наличия метастазов в печени выявлялся при проведении ультразвукового исследования, количество и локализация метастазов уточнялись путём выполнения мультиспиральной компьютерной томографии и магнитно-резонансной компьютерной томографии. Также при проведении этих исследований исключалось наличие внепечёночных отдалённых метастазов. Во всех случаях диагноз был морфологически верифицирован посредством биопсии с последующим цитологическим и гистологическим исследованием. Биопсию первичной опухоли выполняли при эндоскопическом исследовании, биопсию метастазов в печени проводили под контролем ультразвукового исследования пункционно. Заключительный диагноз уточнялся после патолого-гистологического исследования операционного материала.

В исследовании приняли участие 126 пациентов: 64 женщины и 62 мужчины. Средний возраст больных составил $59,3 \pm 6,4$ года.

До 2007 г. при хирургическом лечении таких пациентов выполняли операцию на толстой кишке в стандартном объёме без вмешательства на печени. По этой схеме пролечено 62 пациента (одинаковое количество мужчин и женщин). Эта группа пациентов использовалась для сравнения в ходе исследования и была контрольной. Большинство больных (82,3 %) были в возрасте 50 лет и старше. Средний возраст в группе составил $56,5 \pm 5,9$ лет. Первичная опухоль локализовалась в прямой кишке у 17 пациентов,

в ректосигмоидном соединении – у 3 пациентов, в слепой кишке – у 6 пациентов, в восходящей ободочной кишке – у 10 пациентов, в печёночном изгибе ободочной кишки – у 3 пациентов, в поперечной ободочной кишке – у 6 пациентов, в селезёночном изгибе ободочной кишки – у 2 пациентов, в нисходящей ободочной кишке – у 5 пациентов, в сигмовидной кишке – у 10 пациентов.

Этим пациентам были выполнены операции: передняя резекция прямой кишки – 18 операций, экстирпация прямой кишки – 2 операции, сигмоидэктомия – 10 операций, гемиколэктомия слева – 9 операций, резекция поперечной ободочной кишки – 2 операции, гемиколэктомия справа – 21 операция.

С 2007 г. для хирургического лечения такой группы пациентов мы используем более агрессивный подход. Суть предложенного алгоритма хирургического лечения заключается в том, что проводится резекция толстой кишки с регионарным лимфатическим коллектором и резекция печени со стороны наибольшего поражения и наиболее крупных очагов. Также во время операции проводим радиочастотную абляцию метастазов в остающейся части печени с целью снижения объёма активной опухолевой массы. Потом выделяем воротную вену и пункционно вводим раствор липиодола с растворенными в нём 50 мг доксорубина, воздействуя на микрометастазы в портальном кровотоке.

В основную группу вошли 64 пациента: 31 мужчина и 33 женщины. Средний возраст в основной группе составил $56,7 \pm 6,1$ года.

Первичная опухоль локализовалась в прямой кишке у 19 пациентов, в ректосигмоидном соединении – у 4 пациентов, в слепой кишке – у 4 пациентов, в восходящей ободочной кишке – у 9 пациентов, в печёночном изгибе ободочной кишки – у 2 пациентов, в поперечной ободочной кишке – у 7 пациентов, в селезёночном изгибе ободочной кишки – у 2 пациентов, в нисходящей ободочной кишке – у 7 пациентов, в сигмовидной кишке – у 10 пациентов.

В ходе лечения пациентам выполнялись стандартные хирургические вмешательства на толстой кишке. Передняя резекция была произведена у 20 пациентов, экстирпация прямой кишки – у 3 пациентов, сигмоидэктомия – у 10 пациентов, гемиколэктомия слева – у 9 пациентов, расширенная гемиколэктомия слева – у 2 пациентов, резекция поперечной ободочной кишки – у 2 пациентов, гемиколэктомия справа – у 15 пациентов и расширенная гемиколэктомия справа – у 3 пациентов. При вмешательстве на печени наиболее часто мы выполняли анатомические резекции печени – гемигепатэктомии, секционэктомии и сегментэктомии. При более точном рассмотрении в структуре операций гемигепатэктомия справа была выполнена у 18 пациентов, гемигепатэктомия слева – у 17 пациентов, левая латеральная секционэктомия – у 9 пациентов, правая задняя секционэктомия – у 8 пациентов, левая медиальная секционэктомия – у 1 пациента, бисегментэктомия 5, 6 – у 2 пациентов, сегментэктомия 5 – у 1 пациента, сегментэктомия 3 – у 2 пациентов, сегментэктомия 3 и 6 – у 1 пациента, атипичные резекции печени – у 5 пациентов.

Все остающиеся метастазы в печени подвергались радиочастотной термоабляции. В основной группе во всех случаях мы производили химиоэмболизацию воротной вены.

В ходе исследования мы сравнивали группы по непосредственным результатам лечения, к которым относится количественная характеристика самой операции, а также количественная и качественная характеристика раннего послеоперационного периода.

Из показателей, непосредственно характеризующих операционное воздействие, мы оценивали длительность операции и объём кровопотери.

Из показателей, описывающих течение раннего послеоперационного периода, мы определяли длительность послеоперационного койко-дня, наличие и характер послеоперационных осложнений, а также летальность в послеоперационном периоде.

Статистическая обработка данных проведена при помощи пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Статистическую обработку данных проводили при помощи методов непараметрической статистики. Для оценки количественных показателей применяли критерий Манна – Уитни. Для определения корреляционной зависимости между величинами использовали коэффициент Спирмена. Различия между группами считали значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов основной группы длительность операции была значимо выше, по сравнению с контрольной группой, что составило $255,23 \pm 47,81$ против $175,01 \pm 62,88$ мин ($p = 0,001$). Больше всего увеличивали продолжительность операции резекции печени в объёме гемигепатэктомии.

При оценке интраоперационной кровопотери выявлено, что она значительно выше в основной группе. Объём кровопотери в основной группе составил $696,1 \pm 226,3$ мл, в контрольной группе – $473,3 \pm 245,9$ мл. Различия в объёме кровопотери оказались статистически значимыми ($p = 0,000008$). Однако при сравнении в основной группе пациентов, которым выполнили гемигепатэктомию, и пациентов, перенёсших другие варианты резекции печени, также имелись статистически значимые отличия. При выполнении гемигепатэктомии интраоперационная кровопотеря составила $802,9 \pm 208,5$ мл, а при выполнении других резекций печени этот показатель составил $575 \pm 182,2$ мл ($p = 0,00005$).

Также важным является вопрос о необходимости трансфузий эритроцитарной массы в периоперационном периоде. При определении показаний и технике переливаний крови и её компонентов пользовались приказом Минздрава РФ № 363 от 25.11.2002. В основной группе показания для переливания эритроцитарной массы возникли у 43 (67,2 %) пациентов, для гемотрансфузии использовано 67 доз эритроцитарной массы, каждому пациенту в группе перелито $1,03 \pm 0,9$ дозы эритроцитарной массы. Напротив, в контрольной группе переливание эритроцитарной массы потребовалось 23 (37,1 %) пациентам, при гемотрансфузии перелита 31 доза эритроцитарной

массы, каждому пациенту перелито $0,5 \pm 0,76$ дозы эритроцитарной массы. Различия оказались статистически значимыми ($p = 0,0009$). Но при сравнении пациентов основной группы, которым была выполнена резекция печени в объёме гемигепатэктомии справа или слева, с пациентами, перенёсшими резекции печени в меньшем объёме, также получены интересные результаты. В подгруппе пациентов с гемигепатэктомиями количество доз перелитой эритроцитарной массы на 1 человека составило $1,48 \pm 0,81$. У пациентов основной группы, которые перенесли другие варианты резекций печени, потребовалось $0,48 \pm 0,81$ дозы эритроцитарной массы на человека. Эта разница также оказалась статистически значимой ($p = 0,006$). При сравнении подгруппы пациентов основной группы, перенёсших меньшие, чем гемигепатэктомию, резекции печени, с пациентами контрольной группы по необходимости в переливании эритроцитарной массы статистически значимой разницы не выявлено ($p = 0,9$).

Длительность послеоперационного койко-дня традиционно используется как показатель, косвенно описывающий послеоперационный период. При увеличении объёма и тяжести операции естественно было бы ожидать и увеличения длительности пребывания пациента в стационаре после операции. В нашем наблюдении мы также отметили эту закономерность.

В основной группе, где операции были более продолжительными и травматичными, послеоперационный койко-день был выше, по сравнению с контрольной группой, в которой хирургическое лечение ограничивалось удалением первичной опухоли.

Послеоперационный койко-день в основной группе составил $16,8 \pm 5,1$, в контрольной группе – $14,0 \pm 4,1$. Различие оказалось статистически значимым ($p = 0,001$).

Кроме того, мы сравнили пациентов основной группы, которым проведена гемигепатэктомию, с пациентами, получившими меньший объём резекции печени. Оказалось, что послеоперационный койко-день оказался выше у пациентов с гемигепатэктомией – $19,7 \pm 3,9$ против $13,4 \pm 3,8$. Различие оказалось статистически значимым ($p = 0,005$).

Мы сравнили пациентов основной группы, перенёсших резекцию печени в меньшем, чем гемигепатэктомию, объёме, с пациентами контрольной группы. И в этот раз мы не обнаружили статистически значимых различий по длительности послеоперационного койко-дня ($p = 0,5$).

Послеоперационные осложнения возникли у 18 (28,1 %) пациентов основной группы и 10 (16,1 %) пациентов контрольной группы. Спектр осложнений показан в таблице 1.

В ходе анализа установлено, что различия в увеличении количества послеоперационных осложнений в основной группе являлись статистически значимыми ($p = 0,004$). Однако стоит отметить, что увеличение доли осложнений произошло за счёт патологических состояний, связанных с резекцией печени. Из 18 послеоперационных осложнений в основной группе 9 были связаны с резекцией пече-

Таблица 1
Послеоперационные осложнения в группах

Осложнение	Основная группа, абс.	Контрольная группа, абс.
Острая печёночно-клеточная недостаточность	6	0
Наружный желчный свищ	3	0
Тромбоэмболия лёгочной артерии	1	0
Нагноение послеоперационного шва	1	1
Послеоперационное кровотечение	1	0
Несостоятельность дигестивного анастомоза	4	5
Абсцесс малого таза	1	2
Инфаркт миокарда	0	1
Госпитальная пневмония	1	1
Итого	18 (28,1 %)	10 (16,1 %)

ни. Все случаи острой печёночной недостаточности возникали после выполнения гемигепатэктомии. Это осложнение требовало проведения одного или нескольких методов экстракорпоральной детоксикации. При использовании непараметрического корреляционного анализа выявлена связь между интраоперационной кровопотерей и возникновением острой печёночной недостаточности в послеоперационном периоде. Коэффициент Спирмена $R = 0,68$ при $p = 0,0007$. У всех пациентов с развившейся острой печёночной недостаточностью интраоперационная кровопотеря превышала 800 мл. В комплексной терапии печёночной недостаточности мы использовали методы экстракорпоральной детоксикации (плазмаферез и ультрагеомофильтрацию) и, кроме того, применяли препараты адеметионина и орнитина аспартата. Для коррекции дефицита синтетической функции печени применяли инфузии свежесамороженной плазмы, факторов свёртывания и альбумина.

В ходе исследования умерли 6 пациентов, 4 из них были в основной группе и 2 – в контрольной. Причинами смерти у 1 пациента основной группы явилась острая печёночная недостаточность, у 2 пациентов – несостоятельность кишечного анастомоза, в 1 случае пациент основной группы умер от тромбоэмболии лёгочной артерии. Причинами смерти в контрольной группе у обоих пациентов явилась несостоятельность кишечного анастомоза.

При сравнении двух групп по количеству летальных исходов статистически значимых различий обнаружено не было $p > 0,05$.

Кроме того, сравнили исследуемые группы по развитию непечёночных осложнений операции. Оказалось, что по этому фактору группы не различались ($p > 0,05$).

Мы согласны с тем положением, что выполнение симультанных операций при колоректальном раке с метастатическим поражением печени увеличивает процент послеоперационных осложнений [5, 6, 7]. Однако, как показали результаты нашего исследования,

это связано с суммированием осложнений операций на толстой кишке и операций на печени.

ВЫВОДЫ

Исходя из полученных данных, мы пришли к выводу, что проведение гемигепатэктомии при лечении пациентов по предложенной схеме выступает как самостоятельный фактор, способствующий удлинению времени операции и кровопотери и влияющий на потребность в гемотрансфузии. Выполнение гемигепатэктомии в нашем исследовании выступало как фактор, ведущий к увеличению послеоперационного койко-дня.

Кроме того, выполнение симультанных операций на печени и толстой кишке при метастатическом колоректальном раке не увеличивает летальность и долю осложнений операций на толстой кишке. Увеличение общего количества осложнений при симультанных операциях связано с проявлением специфических осложнений операций на печени.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Adam R, Pascal G, Azoulay D, Tanaka K, Castaing D, Bismuth H. (2003). Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. *Ann. Surg.*, (238), 871-884.
2. Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC, Dehdashti F, Sigel BA, Strasberg SM. (2004). Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose [FDG-PET]. *Ann. Surg.*, (240), 438-447.
3. Figueras J, Valls C, Rafecas A, Fabregat J, Ramos E, Jaurrieta E. (2001). Resection rate effect of postoperative chemotherapy on survival after surgery for colorectal liver metastases. *Br. J. Surg.*, (88), 980-985.
4. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaeck D, Mirza D, Parks RW, Colette L, Praet M, Bethe U, van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T. (2008). Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer [EORTC Intergroup trial 40983]: a randomised controlled trial. *Lancet*, (371), 1007-1016.
5. Parks RW, Garden OJ. (2001). Liver resection for cancer. *World J. Gastroenterol.*, (7), 766-771.
6. Rees M, Plant G, Bygrave S. (1997). Late results justify resection for multiple hepatic metastases from colorectal cancer. *Br. J. Surg.*, (84), 1136-1140.
7. Scheele J, Stang R, Attendorf-Hofmann A, Martin P. (1995). Resection of colorectal liver metastases. *World J. Surg.*, (19), 59-71.
8. Wagner JS, Adson MA, Van Heerden JA, Adson MH, Ilstrup DM. (1984). The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer: a comparison with respective treatment. *Ann. Surg.*, (199), 502-508.
9. Wood CB, Gillis CR, Blumgart LH. (1976). A retrospective study of the natural history of patients with liver metastases from colorectal cancer. *Clin. Oncol.*, (2), 265-268.

Сведения об авторах
Information about of authors

Загайнов Александр Сергеевич – аспирант кафедры онкологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664035, г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32; тел.: (3952) 21-42-37; e-mail: allexw@yandex.ru)

Zagaunov Alexander Sergeevich – Postgraduate at the Department of Oncology of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (664035, Irkutsk, Frunze Str., 32; tel.: (3952) 21-42-37; e-mail: allexw@yandex.ru)

Шелехов Алексей Владимирович – доктор медицинских наук, ассистент кафедры онкологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (e-mail: avshirkru@yandex.ru)

Shelekhov Alexey Vladimirovich – Doctor of Medical Sciences, Teaching Assistant at the Department of Oncology of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (e-mail: avshirkru@yandex.ru)

Зубков Роман Александрович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (e-mail: rzub@yandex.ru)

Zubkov Roman Aleksandrovich – Candidate of Medical Sciences, Teaching Assistant at the Department of Oncology of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (e-mail: rzub@yandex.ru)