

Результаты хирургического лечения пациентов с метастазами колоректального рака в печени

Тур Г. Е.¹, Прохоров А. В.¹, Барьяш В. В.¹, Алехнович В. Ю.², Прохоров В. А.¹

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

²Учреждение здравоохранения «Минский городской клинический онкологический центр», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Колоректальный рак является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей. Около 25–35 % пациентов на момент установления диагноза имеют метастазы в печени. Хирургический метод лечения остается основным в лечении пациентов с метастазами колоректального рака в печени. В работе проведен ретроспективный анализ результатов лечения 214 пациентов, которым выполнялось хирургическое лечение по поводу метастазов колоректального рака в печени. Синхронно, с удалением первичной опухоли, резекция печени произведена у 68,7 %, метакронно — у 31,3 % пациентов. Одногодичная летальность в исследуемой группе составила 33,8 %, трехлетняя выживаемость — 25,9 %, пятилетняя выживаемость — 13,3 %. Медиана выживаемости составила 38 месяцев.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастазы в печени, резекция печени.

Введение. Колоректальный рак (КРР) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей — ежегодно в мире выявляют около 1 млн новых случаев заболевания и около 650 тыс. смертей [1]. На протяжении последних двадцати лет отмечается устойчивый рост заболеваемости во всех странах мира. В США ежегодно регистрируется около 150 тыс. новых случаев и 55 тыс. смертей, в Европе — 150 тыс. и 90 тыс. смертей [1, 2].

По данным Белорусского канцер-регистра (БКР), в Республике Беларусь в течение 10 лет, с 2009 по 2018 г., также отмечен рост заболеваемости КРР. Для рака ободочной кишки заболеваемость увеличилась с 25,8/100 тыс. в 2009 г. до 27,1/100 тыс. — в 2013 г. и 33,5/100 тыс. — в 2018 г. У мужчин эти показатели составили 25,0, 26,0 и 34,9 (рост в 1,4 раза), у женщин 26,5, 28,0 и 32,3 (рост в 1,2 раза) на



100 тыс. населения соответственно [3]. Для рака прямой кишки заболеваемость увеличилась с 21,3 в 2009 г. до 22,1 — в 2013 г. и 24,6 — в 2018 г. на 100 тыс. населения, в 1,2 раза. У мужчин эти показатели составили 22,3, 25,1 и 28,4 (рост в 1,3 раза), у женщин 20,3, 19,5 и 21,3 на 100 тыс. соответственно. В структуре заболеваемости в 2018 г. КРР находился на 4 месте у мужчин (после рака предстательной железы, легкого, желудка), на 3 месте у женщин (после рака молочной железы и рака тела матки) [3].

Для рака ободочной кишки распределение пациентов по стадиям заболевания в 2013 г. было следующим: I–II стадии — 53,8 %, III стадия — 23,4 %, IV стадия — 20,0 % пациентов. В 2018 г. I–II стадии были установлены у 51,1 %, III стадия — у 23,0 %, IV стадия — у 22,6 % пациентов. Для рака прямой кишки распределение пациентов по стадиям заболевания в 2013 г. было следующим: I–II стадии — 57,4 %, III стадия — 19,9 %, IV стадия — 19,7 % пациентов. В 2018 г. I–II стадии были установлены у 48,8 %, III стадия — у 25,2 %, IV стадия — у 22,9 % пациентов [3].

В структуре смертности от онкологических заболеваний в 2018 г. КРР находился на 5 месте у мужчин (после рака легкого, предстательной железы, желудка, полости рта и глотки), на 2 месте у женщин (после рака молочной железы). Смертность на 100 тыс. населения составила в 2009 г. — 12,2, в 2014 г. — 12,2, в 2018 г. — 14,6 для рака ободочной кишки, для рака прямой кишки — 11,2, 10,6, и 11,9 на 100 тыс. соответственно. Одногодичная летальность в Республике Беларусь в 2018 г. составила 26,0 % и 22,5 % для рака ободочной и прямой кишки соответственно [3].

Печень является одной из наиболее частых локализаций отдаленных метастазов у пациентов с КРР. На момент установления диагноза у около 25–35 % пациентов выявляют метастазы в печени, и у 25 % пациентов метастазы в печени выявляют в процессе лечения или диспансерного наблюдения [2]. Для лечения этой категории пациентов применяются различные методы лечения, в том числе хирургический и лекарственный [4]. Основными требованиями для хирургического лечения метастазов КРР в печени являются хирургическая безопасность вмешательства и возможность радикального удаления метастатической опухоли. Однако резектабельность, по данным разных авторов, не превышает 10–25 % [2, 4]. При этом общая 5-летняя выживаемость составляет 25 % (в группах с хорошим прогнозом 35–58 %) после резекции печени, в то время как у пациентов с нелечеными метастазами КРР медиана выживаемости составляет приблизительно 12 месяцев [4, 5]. Причиной отказа от хирургического лечения являются наличие множественного билобарного поражения печени, вовлечение магистральных сосудов и протоков, сопутствующие заболевания, но данные противопоказания не являются абсолютными. Существует так называемый критерий Фонга, который учитывает размер опухоли, количество метастазов, их синхронное появление с первичной опухолью или в течение 12 месяцев с момента ее выявления, наличие метастазов в регионарные лимфоузлы, высокий уровень РЭА [6]. Этот критерий определяет целесообразность выполнения резекции печени и прогноз для пациента. Совершенствование хирургической техники, методов анестезиологического пособия способствовало расширению показаний для хирургического лечения и применению малоинвазивных вмешательств (радиочастотной и микроволновой абляции, химиоэмболизации).

В настоящее время традиционные критерии резектабельности определяются характеристиками удаляемой ткани печени: не более 3 опухолевых очагов, размер не более 5 см и отрицательный край резекции не менее 1 см. Относительными противопоказаниями к резекции печени являются наличие 4 и более метастазов, внепеченочное распространение, размер более 5 см, невозможность достигнуть края резекции ≥ 1 см [2, 5].

Цель работы — оценка результатов хирургического лечения пациентов с метастазами колоректального рака в печени.

Материалы и методы. Был проведен ретроспективный анализ историй болезни 214 пациентов, которым проводилось специальное лечение в УЗ «Минский городской клинический онкологический центр». Среди пациентов было 120 женщин и 94 мужчины. Средний возраст составил $61,4 \pm 10,1$ (24–80) лет.

Диагностика синхронных и метакронных метастазов в печени проводилась стандартными методами: УЗИ органов брюшной полости, КТ и/или МРТ с контрастным усилением, верификация — пункционно-аспирационной или трепанбиопсией под контролем УЗИ.

Статистический анализ выполнен с использованием программы Statistica 10 с оценкой медианы выживаемости (Каплан – Майер) и программы Microsoft Excel — описательная статистика.

Результаты и их обсуждение. По локализации первичная опухоль в правом фланге ободочной кишки наблюдалась у 18,4 % пациентов, в левом фланге — у 4,6 %, в сигмовидной кишке — у 29,9 %, в области ректосигмоидного соединения — у 18,4 %, в прямой кишке — у 28,7 %. Средний размер

первичной опухоли составил $7,6 \pm 2,4$ см. Метастазы в лимфоузлы были выявлены у 66,7 % пациентов. При морфологическом исследовании первичной опухоли была верифицирована аденокарцинома различной степени дифференцировки (G1 — 39 %, G2 — 52 %, G3 — 9 %).

Метастазы в левой доле печени были выявлены у 14,9 %, в правой доле — 31 %, в обеих долях — у 55,1 % пациентов. Средний размер метастазов в печени составил $3,7 \pm 5,2$ см. Количество метастазов в печени варьировало от 2 до 12.

Синхронная резекция печени была произведена у 147 (68,7 %) пациентов, метахронная — у 67 (31,3 %). Резекция печени при солитарных метастазах была выполнена у 114 (53,3 %) пациентов, 2 метастаза были удалены у 52 (24,3 %), 3 метастаза — у 25 (11,7 %), более 3 — у 23 (10,7 %) пациентов соответственно (рисунок 1). Виды резекции печени представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Виды резекции печени

Объем хирургического вмешательства на печени	Количество пациентов	
	<i>n</i>	%
Атипичная (неанатомичная) резекция	118	55,1
Сегментарная резекция (лобэктомия, бисегментэктомия)	81	37,9
Гемигепатэктомия	15	7



Рисунок 1 — Хирургический препарат удаленной правой доли печени (правосторонняя гемигепатэктомия) с тремя метастазами колоректального рака (собственное наблюдение)

Во время резекции печени соблюдался принцип «радикальности», при котором стремились отступить не менее 1–2 см от макроскопически определяемых границ опухоли. Это являлось принципиально важным с целью профилактики рецидива. При синхронных операциях производилась срединная лапаротомия, при метахронных резекциях печени — лапаротомия по Кохеру или J-образный доступ справа (в зависимости от локализации опухоли). Во время синхронных операций первоначально производилась резекция печени с целью динамического контроля гемостаза и минимизации инфицирования брюшной полости.

С нашей точки зрения, термины «атипичная» или «неанатомическая» резекция печени не совсем соответствует объему выполненного вмешательства. Мы считаем, что целесообразно ввести термин «таргетная» резекция печени (по аналогии с термином «таргетная терапия злокачественных опухолей») (рисунок 2).

При выполнении оперативных вмешательств с синхронной резекцией печени формирование первичного межкишечного анастомоза произведено у 120 пациентов. Виды оперативных вмешательств представлены в таблице 2.

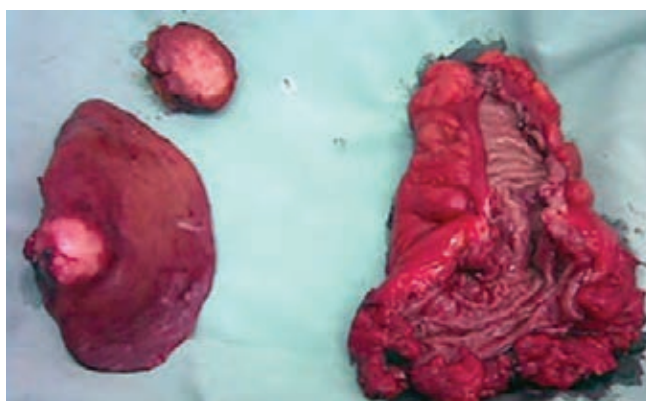


Рисунок 2 — Хирургический препарат: участок сигмовидной кишки с опухолью и два участка печени с метастазами после синхронной «таргетной» резекции (собственное наблюдение)

Таблица 2 — Виды оперативных вмешательств при синхронной резекции печени

Вид операции	Количество пациентов	
	<i>n</i>	%
Правосторонняя гемиколонэктомия	49	23
Левосторонняя гемиколонэктомия	11	5,1
Резекция сигмовидной кишки	73	34,1
Внутрибрюшная резекция прямой кишки	53	24,8
Операция Гартмана	14	6,5
Экстирпация прямой кишки	12	5,6
Задняя тазовая экзентерация	1	—
Реконструктивно-восстановительная операция	1	—

На рисунке 3 представлен случай из практики.

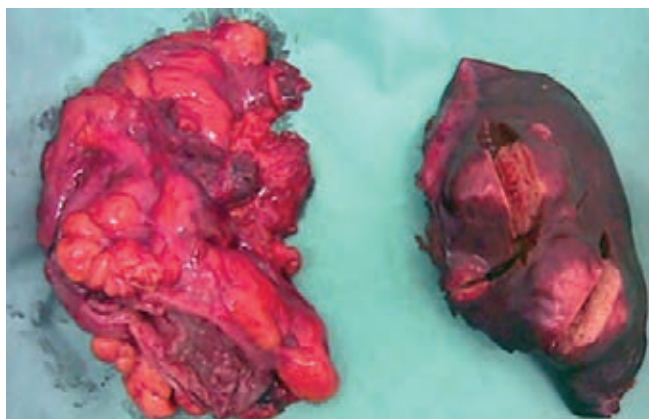


Рисунок 3 — Хирургический препарат после синхронной резекции: участок сигмовидной кишки с опухолью и 2–3-й сегменты печени с множественными метастазами

Интраоперационное переливание препаратов крови (эритроцитная масса и/или свежзамороженная плазма) произведена у 96 пациентов (44,9 %), при атипичных резекциях — у 37 (17,3 %). Следует отметить, что при синхронных операциях гемотрансфузия требовалась в связи с общим объемом кровопотери при комбинированной операции.

Послеоперационные осложнения развились у 31 (14,5 %) пациента. Кровотечение было выявлено у 12 (5,6 %), гематома в зоне резекции печени — у 13 (6,1 %), печеночная недостаточность после расширенной гемигепатэктомии — у 5 (2,3 %), гидроторакс — у 7 (3,3 %) пациентов. При синхронных резекциях печени у 120 пациентов несостоятельность анастомоза в раннем послеоперационном периоде была выявлена у 5 (4,2 %). Другие осложнения (воспаление раны, нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, пневмония, мочевого свищ) встретились в 6,9 % наблюдений. Послеоперационная летальность составила 2,8 % ($n = 6$).

Лекарственная терапия в адъювантном режиме с применением капецитабина, 5-фторурацила, фторафура, оксалиплатина, лейковорина применена у 84 % пациентов согласно протоколам лечения.

Динамическое наблюдение за пациентами после хирургического этапа лечения заключалось в выполнении УЗИ органов брюшной полости и малого таза каждые 3 месяца, КТ органов брюшной полости с болюсным усилением каждые 3–4 месяца, рентгенографии органов грудной клетки каждые 6 месяцев, исследовании уровня РЭА, колоноскопии один раз в год. При диагностике метастазов в печени выполнялась метасинхронная резекция печени (рисунок 4).

Среднее время безрецидивного периода составило 9,5 месяцев. Наиболее часто прогрессирование опухолевого процесса проявлялось появлением новых метастазов в печени, легких и перитонеального карциноматоза. Одногодичная летальность в исследуемой группе пациентов составила 33,8 %, трехлетняя выживаемость — 25,9 %, пятилетняя выживаемость — 13,3 %. Медиана выживаемости составила 38 месяцев (рисунок 5).

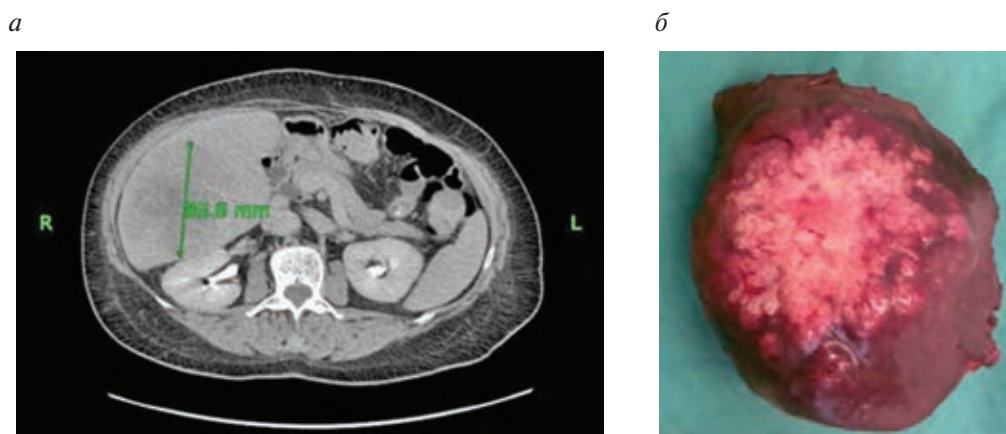


Рисунок 4 — Компьютерная томограмма, выполненная через год после первичной операции: метастаз в правую долю печени (а). Хирургический препарат: резецированная правая доля печени с метастатической опухолью (б)

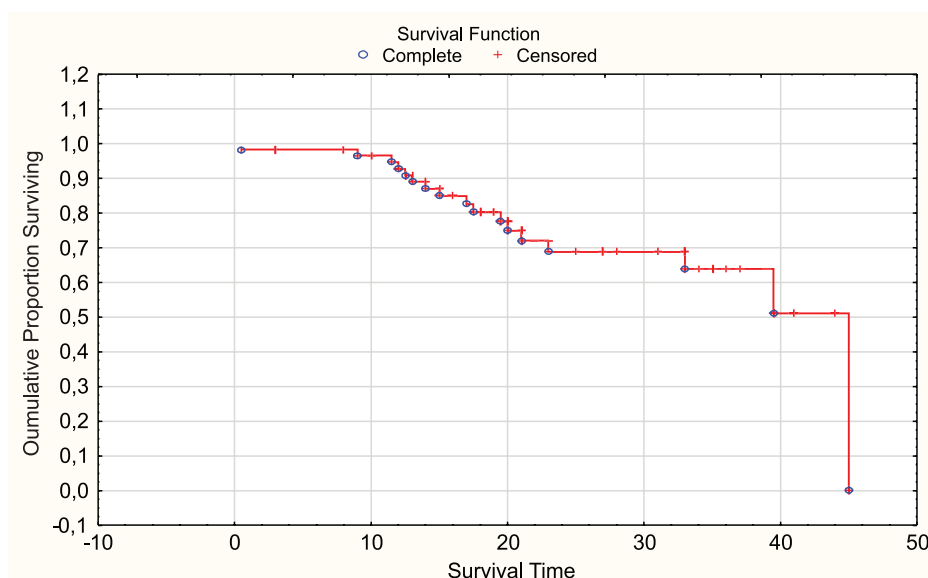


Рисунок 5 — Общая выживаемость пациентов после резекции печени по поводу метастазов колоректального рака

На протяжении длительного периода дискуссионным остается вопрос о тактике хирургического этапа лечения метастазов КРР в печени: выполнять это синхронно или метасхронно [2, 5, 7]. Наши результаты свидетельствуют в первую очередь о безопасности синхронных резекций печени с операциями по удалению первичной опухоли, даже при обширных и билобарных резекциях, что соответствует и данным К. Voudjema с соавт. [7].

Полученные результаты на первый взгляд не выглядят убедительными. Однако в исследуемой группе пациентов были выявлены факторы, негативно влияющие на прогноз: у 46,7 % пациентов было выявлено более 2 метастазов (множественные метастазы), билобарное поражение — у 55,1 %, средний максимальный размер метастатической опухоли превышал 3 см, у 66,7 % пациентов были верифицированы метастазы в регионарные лимфоузлы. К тому же рандомизация пациентов по количеству метастазов в печени, их локализации, размерам и другому не проводилась, что несомненно отражается на результатах статистического анализа безрецидивной и общей выживаемости.

С нашей точки зрения, улучшение результатов лечения, наряду с совершенствованием хирургической техники и расширением показаний к резекции печени, возможно с применением неoadьювантной химиотерапии, адьювантной химиотерапии с изменением схемы лечения с учетом

молекулярно-генетического статуса опухоли, включения в протокол таргетной и метрономной поддерживающей химиотерапии [8].

Заключение. В проведенном нами ретроспективном исследовании хирургического лечения 214 пациентов с метастазами КРР в печени оценены непосредственные и отдаленные результаты лечения. Резекция печени выполнялась как синхронно с удалением первичной опухоли (68,7 % пациентов), так и метасинхронно в период 6 месяцев. Множественные метастазы в печени были резецированы у 46,7 %, билобарные — у 55,1 % пациентов соответственно. Одногодичная летальность в исследуемой группе пациентов составила 33,8 %, трехлетняя выживаемость — 25,9 %, пятилетняя выживаемость — 13,3 %. Медиана выживаемости составила 38 месяцев. Наши наблюдения позволяют заключить, что улучшение результатов комплексного лечения может быть достигнуто своевременной диагностикой (КТ/МРТ органов брюшной полости согласно протоколу), радикальным удалением метастазов печени, применением дополнительно абляционных методов (РЧА, микроволновая абляция), молекулярно-генетическим анализом определения чувствительности опухоли к химиотерапии, более широким внедрением адъювантной метрономной поддерживающей химиотерапии и клеточной иммунотерапии, проведением неoadъювантной химиотерапии.

Литература

1. Cancer Statistics — 2021/ R. L. Siegel [et al.] // *CA Cancer. J. Clin.* — 2021. — Vol. 71(1). — P. 7–23.
2. Current state of surgical treatment of liver metastases from colorectal cancer/ R. T. Grundmann [et al.] // *World. J. Gastrointest. Surg.* — 2011. — Vol. 3(12). — P. 183–196.
3. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ Белорусского канцер-регистра за 2009–2018 гг./ А. Е. Океанов [и др.]; под ред. О. Г. Суконко. — Минск: Национальная библиотека Беларуси, 2019. — 422 с.
4. Sicklic, J. K. Therapeutic treatment of hepatic colorectal metastases/ J. K. Sicklic, T. M. Pawlik // *US Oncolog. Dis.* — 2007. — Vol. 65. — P. 88–91.
5. Clinicopathological features and outcome in advanced colorectal cancer patients with synchronous vs metachronous metastases/ L. J. Mekenkamp [et al.] // *Br. J. Cancer.* — 2010. — Vol. 103(2). — P. 159–167.
6. Fong, Y. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Analysis of 1001 consecutive cases / Y. Fong [et al.] // *Ann. Surg.* — 1999. — Vol. 230. — P. 309–318.
7. Boudjema, K. Simultaneous versus delayed resection for initially resectable synchronous colorectal cancer liver metastases: a prospective, open-label, randomized, controlled trial / K. Boudjema [et al.] // *Ann. Surg.* — 2021. — Vol. 273(1). — P. 49–57.

Results of surgical treatment of patients with metastases of colorectal cancer to the liver

Tur G. E.¹, Prokhorov A. V.¹, Baryash V. V.¹, Alekhnovich V. Yu.², Prokhorov V. A.¹

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

²Health Care Institution «Minsk City Clinical Oncology Center», Minsk, Republic of Belarus

Colorectal cancer is one of the most common malignant tumors. About 25 % of patients at the time of diagnosis have metastases in the liver. The surgical treatment method is widely used to treat patients with colorectal cancer metastases in the liver. A retrospective analysis of the results of treatment of 214 patients who underwent surgical treatment for colorectal cancer metastases in the liver was performed. Simultaneously with the removal of the primary tumor, liver resection was performed in 68.7 %, metachronically-in 31.3 % of patients, respectively. The one-year mortality rate in the study group was 33.8 %, the three-year survival rate was 25.9 %, and the five-year survival rate was 13.3 %. The median survival rate was 38 months.

Keywords: colorectal cancer, metastases to the liver, hepatic resection.

Поступила 15.06.2021

