

## ПЕЧЕНЬ

# Показания и противопоказания к резекциям печени по поводу метастазов колоректального рака. Ценность факторов прогноза и их классификация

Ю. И. Патютко,  
И. В. Сагайдак

Отделение хирургии опухолей  
печени и поджелудочной же-  
лезы РОНЦ РАМН  
им. Н.Н. Блохина (дир. –  
акад. РАМН М.И. Давыдов),  
Москва

Представлен опыт лечения 153 пациентов с метастазами колоректального рака в печень. Всего выполнены 164 резекции печени. Почти половину из них (47.5%) составили обширные и предельно обширные операции: расширенная правосторонняя гемигепатэктомия (ГГЭ) – 17 (10.4%), расширенная левосторонняя ГГЭ – 1 (0.6%), правосторонняя ГГЭ – 50 (30.4%), левосторонняя ГГЭ – 9 (5.4%). Наиболее частым оперативным вмешательством явилась правосторонняя ГГЭ. Анатомические резекции в пределах двух сегментов выполнены 53 (32.2%) больным. Неанатомические резекции произведены 33 (20.1%) больным. Послеоперационная летальность составила 4.8%.

В группе больных с изолированным поражением печени 5-летняя выживаемость составила  $37.5 \pm 7.1\%$ , 10-летняя –  $18.5 \pm 8.0\%$ .

Факторы, существенно не влияющие на выживаемость, наличие которых не сказывается на отдаленных результатах: билобарное поражение (при наличии не более двух очагов), размер солитарного узла, объем оперативного вмешательства (кроме расширенных ГГЭ и при соблюдении адекватного отступа от опухоли).

Благоприятные прогностические факторы, при наличии которых возможно надеяться на 5-летнюю выживаемость более чем у 40% больных: изолированное поражение печени, адъювантная химиотерапия, уровень РЭА до 100 нг/мл, уровень щелочной фосфатазы менее 1000 Е/л, кровопотеря до 1000 мл, солитарные узлы в печени, расстояние от опухоли до края резекции более 1 см, аппозиционный и смешанный рост опухоли, отсутствие инвазии в сосуды, наличие фиброзной капсулы и лимфоидной инфильтрации вокруг опухолевого узла.

Неблагоприятные факторы значительно ухудшают выживаемость, но у этих больных есть приемлемая 3-летняя выживаемость, что делает предпочтительным хирургическое лечение перед другими видами терапии. К ним относятся: множественные узлы в одной из долей печени, расстояние от опухоли до линии резекции менее 1 см, инфильтративный рост опухоли, инвазия в сосуды, внепеченочные гематогенные и лимфогенные метастазы, объем поражения печени, требующий расширенной ГГЭ, кровопотеря более 2000 мл, истинное врастание опухоли в соседние структуры.

Факторы, при которых резекция печени неоправданна из-за крайне неудовлетворительных отдаленных результатов: паллиативные вмешательства с оставлением опухолевых узлов, множественное билобарное поражение печени.

## Indications and Contra-Indications for Liver Resections in Colorectal Metastasis Patients. Value and Classification of Prognostic Factors

Yu.I. Patyutko,  
I.V. Sagaydak

Department of Liver and  
Pancreatic Tumors Surgery,  
N.N. Blokchin Russian  
Oncological Scientific Center  
of RAMSci (Dir. – Academician  
of RAMSci M.I. Davidov),  
Moscow

The experience of treatment of 153 patients with colorectal liver metastasis is presented in the article. Total number of liver resections was 164. Hemihepatectomies accounted for almost half of them (47.5%): extended right hemihepatectomy – 17 (10.4%), extended left hemihepatectomy – 1 (0.6%), right hemihepatectomy – 50 (30.4%), left hemihepatectomy 9 (5.4%). The most frequent procedure had been performed was right hemihepatectomy. 53 (32.2%) anatomical liver resection were made within the bounds of two segments. 33 patients underwent wedge liver resections. Operative morbidity was 4.8%.

5-year and 10-year survival rates of patients with separate liver lesion were  $37.5 \pm 7.1\%$  and  $18.5 \pm 8.0\%$ , respectively.

The factors incidentally influencing on survival. Long-term results don't depend on bilobar involvement (at the most two lesions), size of solitary nodule and extent of surgical procedure (except the extended hemihepatectomies with negative surgical margins).

The favorable prognostic factors. A 5-year survival of patients with presence of these factors is more than 40%. They are: separate liver lesion, adjuvant chemotherapy, CEA level up to 100 ng/ml. AIPh level less than 1000 U/l, blood loss up to 1000 ml, solitary nodules in liver, surgical margin more than 1 cm, apposite and mixed types of tumor growth, absence of vascular invasion, fibrous capsule and lymphoid infiltration around the tumor. The unfavorable prognostic factors. They worsen survival greatly, but the acceptable 3-year survival still exists, so surgical management should be preferred to other therapies. They include: multiple nodules in one lobe, surgical margin less than 1 cm, infiltrative type of tumor growth, vascular invasion, extrahepatic hematogenous and lymphogenous metastasis, blood loss more than 2000 ml.

The factors depriving liver resection any value because of extremely unsatisfactory long-term results are palliative procedures with leaving tumor nodules, multiple bilobar lesion and true involvement of neighboring structures.

## Введение

Печень – одно из самых частых мест метастазирования большинства злокачественных опухолей. По секционным данным, среди всех умерших от рака различных локализаций в 41% наблюдений определялись метастазы в печень [14].

Не последнее место в этом ряду занимает рак толстой кишки. В России раком прямой и ободочной кишки ежегодно заболевают 46 тыс. человек [2]. В нашей стране не ведется учета частоты выявления метастатического рака печени. Но если учесть данные зарубежных авторов, то у трети больных с колоректальным раком сразу или впоследствии будут определяться метастазы в печень [4]. По нашим примерным подсчетам, ежегодно по России этот контингент может составлять 15 тыс. человек.

При колоректальном раке солитарный метастаз в печень может быть единственным проявлением прогрессирования опухолевого заболевания в течение 1 – 2 лет. Эта модель оптимальна для хирургического лечения. Больные с изолированным поражением печени являются потенциальными кандидатами для оперативного лечения. Однако до настоящего времени существует много спорных моментов в отборе больных для хирургического лечения.

## Материал и методы

Хирургическое отделение опухолей печени и поджелудочной железы РОНЦ РАМН обладает опытом более 430 резекций печени. 164 из этих операций произведены по поводу метастазов колоректального рака. Всего было 153 пациента, 15 из них выполнена резекция печени повторно, причем 4 первичная резекция печени произведена в других медицинских учреждениях.

У 155 человек вмешательства носили “радикальный” характер, у остальных 9 человек они были паллиативными.

За последние годы нами оперировано 7 больных старше 70 лет, в том числе у 5 имели место обширные резекции печени: 1 расширенная пра-

восторонняя гемигепатэктомия (ГГЭ), 4 правосторонние ГГЭ и только 2 резекции печени в пределах двух сегментов.

В структуре резекций печени почти половину составили ГГЭ (78 операций, или 47.5%). В 17 наблюдениях произведена расширенная правосторонняя ГГЭ, что составило 10.4% общего количества наблюдений. Крайне редкой и технически очень сложной остается расширенная левосторонняя ГГЭ, которая произведена всего 1 больному, что составило 0.6% общего числа операций. Наиболее частым оперативным пособием явилась правосторонняя ГГЭ. Нами оперировано 50 (30.4%) больных в объеме правосторонней ГГЭ. Удельный вес левосторонних ГГЭ оказался значительно меньше – 9 (5.4%) операций.

Резекция печени в пределах двух-трех сегментов произведена 86 (52.4%) пациентам. Все эти сегментэктомии мы условно объединили в группу “экономных” резекций печени. Среди них самой частой остается левосторонняя лобэктомия (22 человека, или 13.4%). Стандартной резекцией печени также является правосторонняя латеральная лобэктомия – 10 (6.1%) больных.

Изолированная сегментэктомия VIII произведена в 9 (5.4%) наблюдениях.

Достаточно частой операцией стала резекция печени при расположении опухоли на границе IV и V сегментов – 12 (7.3%) наблюдений. Опасность подобных вмешательств заключается в близости сегментов к воротам печени, что делает возможность нарушения кровоснабжения или желчеоттока реальной.

Остальные 33 (20%) резекции мы объединили в одну группу. Большинство из них составили атипичные резекции (неанатомические резекции печени). В последние годы данный тип резекции используется крайне редко. Весь спектр операций на печени при метастатическом раке представлен в табл. 1.

В настоящее время нами реже выполняются экономные резекции печени, особенно при поражении правой доли.

Таблица 1. Характеристика выполненных оперативных вмешательств на печени

Вид вмешательства	Общее число		Летальность	
	абс.	%	абс.	%
Расширенная правосторонняя ГГЭ	17	10.4	2	11.7
Расширенная левосторонняя ГГЭ	1	0.6	–	–
Правосторонняя ГГЭ	50	30.4	5	10.1
Левосторонняя ГГЭ	9	5.4	–	–
Всего обширных резекций	78	47.5	7	8.9
Левосторонняя лобэктомия	22	13.4	1	4.5
Правосторонняя латеральная лобэктомия	10	6.1	–	–
Резекция VIII сегмента	9	5.4	–	–
Резекция IV–V сегментов	12	7.3	–	–
Атипичные резекции	33	20.1	–	–
Всего экономных резекций	86	52.4	1	1.1
<b>Итого</b>	<b>164</b>	<b>100</b>	<b>8</b>	<b>4.8</b>

В послеоперационном периоде умерли 8 (4.8%) человек. Летальность выше среди больных, перенесших ГГЭ. После экономной резекции печени умер только 1 (1.1%) пациент, тогда как после обширных резекций – 7 (8.9%) человек. После расширенной ГГЭ умерли 2 (11.7%) и после правосторонней ГГЭ – 5 (10.1%) больных. Наиболее частой причиной послеоперационной летальности остаются осложнения, непосредственно связанные с характером оперативного вмешательства.

Отдаленные результаты были обработаны в лаборатории медицинской кибернетики РОНЦ РАМН с помощью программ медико-биологической статистики АСТА на ПЭВМ. В комплекс исследования входили: 1) программа многомерной статистики; 2) программа выживаемости онкологических больных в зависимости от различных признаков.

Достоверность различий в нашем исследовании определялась с помощью доверительного коэффициента  $t$  (критерий Стьюдента). Различия считались статистически достоверными при  $t > 2.0$ , т.е. с уровнем значимости  $p < 0.05$  (95% точности).

Выживаемость больных рассчитывалась по таблицам дожития (“Life-table”), принятых Международной ассоциацией здравоохранения в 1989 г. для онкологических больных.

Прослеженность больных в нашем исследовании составила 94.3%.

## Результаты

В исследование включено 232 пациента, находившихся на лечении в НИИ КО РОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина с 1985 по 2002 г. по поводу метастатического поражения печени. Всех больных

мы распределили на 5 основных групп в зависимости от вида лечения.

В 1-ю группу включены все 135 больных, которым произведена первичная резекция печени по поводу метастазов (114 с изолированным поражением печени и 21 с поражением печени и внепеченочными метастазами).

Во 2-ю группу вошло 114 больных только с изолированным поражением печени и подвергшихся резекции печени различного объема.

В 3-й группе было 9 пациентов, у которых резекция печени носила паллиативный характер. В данной группе у больных были оставлены определяемые метастазы в других органах (легкие, брюшина, влагалище, печень).

В 4-ю группу включено 28 прослеженных пациентов, у которых произведено удаление первичного очага в толстой кишке. В печени определялись солитарные или единичные метастазы, которые могли быть подвергнуты хирургическому воздействию, но больным по той или иной причине проводилась только симптоматическая терапия.

В 5-ю группу вошел 51 человек. У этих больных удален первичный очаг в толстой кишке, в их лечении использовали различные схемы химиотерапии по поводу солитарных и единичных метастазов в печень.

Выживаемость в этих группах представлена в табл. 2.

Наилучшая 5-летняя выживаемость отмечена при хирургическом лечении изолированного метастатического поражения печени ( $37.5 \pm 7.1\%$ ). Медиана выживаемости составила  $48.6 \pm 0.7$  мес.

Нами проведен анализ более 40 факторов, которые могли иметь значение в прогнозировании

**Таблица 2. Выживаемость больных раком толстой кишки с метастатическим поражением печени в зависимости от вида лечения**

Вид лечения	2 года	3 года	4 года	5 лет	10 лет	Медиана, мес
Первичная резекция печени. 1-я группа, $n = 135$	$61.4 \pm 4.9$	$50.2 \pm 5.3$	$46.3 \pm 5.6$	$35.0 \pm 6.5$	$15.3 \pm 7.4$	$36.7 \pm 2.3$
Резекция печени различного объема. 2-я группа, $n = 114$	$65.4 \pm 5.2$	$52.8 \pm 5.7$	$50.6 \pm 6.0$	$37.5 \pm 7.1$	$18.5 \pm 8.0$	$48.6 \pm 0.7$
Паллиативные вмешательства на печени. 3-я группа, $n = 9$	0	0	0	0	0	$11.4 \pm 0.9$
Симптоматическая терапия. 4-я группа, $n = 28$	$18.4 \pm 9.4$	$11.0 \pm 8.0$	$11.0 \pm 8.0$	0	0	$8.5 \pm 1.2$
Химиотерапия. 5-я группа, $n = 51$	$25.5 \pm 7.1$	$5.6 \pm 3.8$	$2.8 \pm 2.7$	0	0	$15.6 \pm 0.9$

**Таблица 3. Выживаемость в зависимости от наличия билобарного метастатического поражения печени**

Число долей	1 год	3 года	4 года	5 лет	Медиана, мес
	%				
1 ( $n = 114$ )	$91.2 \pm 2.8$	$50 \pm 5.7$	$45.8 \pm 6.0$	$34.7 \pm 6.6$	$36.0 \pm 5.6$
2 с двумя метастазами ( $n = 14$ )	$91.7 \pm 8.0$	$57.3 \pm 8.0$	$57.3 \pm 8.0$	Нет данных	Нет данных

**Таблица 4. Выживаемость в зависимости от объема вмешательства у больных с изолированным поражением печени**

Объем резекции печени	2 года	3 года	4 года	5 лет	Медиана, мес
	%				
ГГЭ ( $n = 40$ )	$66.3 \pm 8.3$	$58.5 \pm 9.0$	$58.5 \pm 9.0$	$32.5 \pm 10.9$	$51.9 \pm 1.9$
Расширенная ГГЭ ( $n = 8$ )	$50.0 \pm 25.0$	0	0	0	$24.0 \pm 6.0$
Сегментэктомии ( $n = 42$ )	$61.4 \pm 8.7$	$43.8 \pm 9.7$	$43.8 \pm 9.7$	$43.8 \pm 9.7$	$31.8 \pm 4.5$
Атипичная резекция ( $n = 24$ )	$73.7 \pm 10.1$	$66.0 \pm 11.6$	$45.6 \pm 14.4$	$45.6 \pm 14.4$	$45.4 \pm 6.8$

течения опухолевого процесса. Изученные признаки характеризуют распространенность первичной опухоли, распространенность очагов в печени, наличие внепеченочных метастазов, адекватность выполненного оперативного вмешательства, биохимические исследования и показатели уровня опухолевого маркера (РЭА). Нами изучены также некоторые морфологические критерии, характеризующие биологические признаки опухоли и реакцию печеночной паренхимы на опухолевый рост.

Мы не будем подробно останавливаться на всех факторах прогноза, а представим только наиболее спорные или малоизученные.

Выживаемость при билобарном поражении отражена в табл. 3. Безусловно, вызовет сомнение постулат о том, что наличие билобарного поражения не влияет на отдаленные результаты. Дело в том, что речь не идет о множественных метастазах с поражением обеих долей. В этой группе нет даже 2-летней выживаемости и опера-

ция при такой распространенности, с нашей точки зрения, неоправданна. Удовлетворительные отдаленные результаты отмечены у пациентов, имеющих не более 2 очагов в разных долях.

Половина из 14 пациентов с билобарным поражением к настоящему времени живы. Достоверной разницы в выживаемости пациентов с поражением одной и двух долей нами не получено. Столь высокий показатель 4-летней выживаемости ( $57.3 \pm 8.0\%$ ) во многом обусловлен тщательным отбором больных при билобарном поражении.

Почти у половины больных нами произведена обширная резекция печени (табл. 4).

Разница между группами ГГЭ, анатомических и атипичных резекций статистически недостоверна.

Выживаемость в зависимости от кровопотери представлена в табл. 5.

При кровопотере более 2000 мл 5-летняя выживаемость не превысила  $12.9 \pm 8.0\%$ , что достоверно ниже, чем при этом показателе менее

Таблица 5. Выживаемость в зависимости от кровопотери

Кровопотеря	1 год	3 года	4 года	5 лет	Медиана, мес
	%				
До 1000 мл ( $n = 81$ )	$91.5 \pm 3.3$	$55.7 \pm 7.0$	$52.1 \pm 7.4$	$41.1 \pm 9.0$	$50.3 \pm 2.5$
От 1100 до 2000 мл ( $n = 34$ )	$90 \pm 5.4$	$48.6 \pm 10.8$	48.6	$38.9 \pm 12.2$	$35.0 \pm 7.4^*$
Более 2000 мл ( $n = 20$ )	$84.2 \pm 8.3$	$34.4 \pm 12$	$25.8 \pm 11.6^*$	$12.9 \pm 10.8^*$	$21.7 \pm 2.8^*$

\* Разница статистически достоверна при  $p < 0.05$  по сравнению с группой больных с кровопотерей до 1 л.

Таблица 6. Выживаемость в зависимости от размера солитарного метастаза

Размер солитарного узла	1 год	3 года	4 года	5 лет	Медиана, мес
	%				
До 3 см ( $n = 18$ )	$93.7 \pm 6.0$	$44.7 \pm 14.4$	$44.7 \pm 14.4$	$44.7 \pm 14.4$	$29.7 \pm 8.9$
От 3.1 до 5 см ( $n = 30$ )	$96.4 \pm 3.4$	$48.5 \pm 10.6$	$32.3 \pm 11.7$	$32.3 \pm 11.7$	$35.3 \pm 4.9$
Более 5 см ( $n = 40$ )	$88.5 \pm 5.3$	$61.8 \pm 9.3$	$61.8 \pm 9.3$	$47.3 \pm 11.4$	$57.8 \pm 7.8^*$

\* Разница статистически достоверна при  $p < 0.05$  по сравнению с группой больных с метастазами размером до 3 см и от 3 до 5 см.

Таблица 7. Выживаемость в зависимости от вида лечения

Вид лечения	1 год	3 года	5 лет	Медиана, мес
	%			
Хирургическое ( $n = 46$ )	$83.7 \pm 5.6$	$37.2 \pm 8.3$	$29.5 \pm 8.1$	$28.1 \pm 2.0$
Комбинированное (с адъювантной химиотерапией) ( $n = 75$ )	$96.8 \pm 2.1$	$67.4 \pm 7.1^*$	$48.1 \pm 12.6$	$58.8 \pm 7.1^*$

\* Разница статистически достоверна при  $p < 0.05$  по сравнению с группой больных, которым проведено хирургическое лечение.

2000 мл ( $p < 0.05$ ). Кровопотеря напрямую связана с объемом оперативного вмешательства. На объем кровопотери также влияет значительное количество факторов (спаечный процесс, связь опухоли с воротами печени, опыт хирурга и т.д.). Важность этого показателя весьма условна. Мы хотим привлечь внимание коллег и к такому аспекту значительной кровопотери при резекциях печени.

Анализ выживаемости в зависимости от размера солитарного метастаза у больных с изолированным поражением печени представлен в табл. 6.

Нами не отмечено достоверной разницы в выживаемости ни в одной из групп больных, хотя медиана выживаемости была наибольшей у больных с очагами более 5 см и достоверно отличалась от больных двух других групп. С учетом того, что и выживаемость (хотя и недостоверно) была выше у больных с очагами более 5 см, эта группа оказалась самой благоприятной. Мы решили разобраться с данным обстоятельством и провели анализ объема оперативных вмеша-

тельств в зависимости от размера опухолевого узла. У 36 из 40 пациентов, подвергшихся резекции по поводу солитарных метастазов с размером более 5 см, выполнена обширная резекция печени. Из 30 больных с солитарными узлами от 3 до 5 см обширная резекция выполнена только у 4 пациентов. Обширная резекция при метастазах до 3 см не производилась. Поэтому практически одинаковую выживаемость при различных размерах опухолевого узла можно объяснить адекватностью оперативного вмешательства.

К хорошим факторам прогноза можно отнести и проведение адъювантной химиотерапии (табл. 7).

При хирургическом и комбинированном лечении (послеоперационная химиотерапия с использованием препаратов 5-фторурацила и лейковарина. 1 курс регионарной внутриартериальной химиотерапии и 2 курса системной химиотерапии) 1-, 3- и 5-летняя выживаемость составила  $83.7 \pm 5.6$ ,  $96.8 \pm 2.1$ ,  $37.2 \pm 8.3\%$  и  $67.4 \pm 7.1$ ,  $29.5 \pm 8.1$  и  $48.1 \pm 12.6\%$  соответственно. Получена достоверная разница в 3-летней выживаемости

**Таблица 8. Выживаемость в зависимости от характера роста метастазов в печень**

Характер роста	1 год	3 года	4 года	5 лет	Медиана, мес
	%				
Аппозиционный ( $n = 21$ )	100	$70.8 \pm 12.5^*$	$59.0 \pm 15.0$	$59.0 \pm 15.0$	$62.7 \pm 1.8^*$
Инфильтративный ( $n = 47$ )	$86 \pm 5.2$	$44.4 \pm 8.1$	$44.4 \pm 8.1$	$31.7 \pm 13.2$	$22.4 \pm 2.1$
Смешанный ( $n = 15$ )	$92.5 \pm 7.1$	$74.0 \pm 13.0^*$	$74.0 \pm 13.0^*$	$53.0 \pm 20.1$	Нет данных

\* Разница статистически достоверна при  $p < 0.05$  по сравнению с больными с инфильтративным ростом.

**Таблица 9. Выживаемость больных в зависимости от наличия фиброзной капсулы вокруг опухоли**

Фиброзная капсула	1 год	3 года	4 года	5 лет	Медиана, мес
	%				
Отсутствует ( $n = 58$ )	$88.7 \pm 4.3$	$54.7 \pm 7.5$	$50 \pm 8.2$	$31.8 \pm 11.5$	$48.0 \pm 12.6$
Слабо выражена ( $n = 10$ )	$89.4 \pm 10$	$65.6 \pm 16.1$	$65.6 \pm 16.1$	$65.6 \pm 16.1$	Нет данных
Умеренно выражена ( $n = 7$ )	100	$60 \pm 22.0$	$60 \pm 22.0$	$60 \pm 22.0$	Нет данных
Резко выражена ( $n = 8$ )	100	$51.8 \pm 24.8$	$51.8 \pm 24.8$	$51.8 \pm 24.8$	Нет данных
Всего больных с фиброзной капсулой	$95.5 \pm 4.5$	$59.3 \pm 12.2$	$59.3 \pm 12.2$	$59.3 \pm 10.2^*$	Нет данных

\* Разница статистически достоверна при  $p < 0.05$  по сравнению с группой больных без фиброзной капсулы.

**Таблица 10. Выживаемость в зависимости от лимфоидной реакции тканей вокруг опухоли**

Лимфоидная инфильтрация	1 год	3 года	4 года	5 лет	Медиана, мес
	%				
Отсутствует ( $n = 35$ )	$87.6 \pm 5.7$	$50.0 \pm 9.7$	$43.3 \pm 10.7$	$26.0 \pm 11.3$	$36.1 \pm 1.6$
Слабо выражена ( $n = 32$ )	$93.1 \pm 4.7$	$64.1 \pm 9.6$	$64.1 \pm 9.6$	$64.1 \pm 9.6$	Нет данных
Умеренно выражена ( $n = 11$ )	$90.5 \pm 9.0$	$56.5 \pm 9.0$	$56.5 \pm 9.0$		Нет данных
Резко выражена ( $n = 5$ )	100	$50.0 \pm 35.3$	$50.0 \pm 35.3$	$50.0 \pm 35.3$	$36.0 \pm 8.4$
Всего больных с лимфоидной инфильтрацией	$92.4 \pm 4.2$	$58.0 \pm 8.7$	$58.0 \pm 8.7$	$58.0 \pm 8.7^*$	Нет данных

\* Разница статистически достоверна при  $p < 0.05$  по сравнению с группой больных без лимфоидной инфильтрации вокруг метастатического узла

и медиане выживаемости между данными группами. Из представленных материалов очевидно, что адъювантная химиотерапия улучшает отдаленные результаты, причем при 3-летней выживаемости (когда группы больше и ошибка меньше) разница оказалась статистически достоверной ( $p < 0.05$ ).

Проведен анализ выживаемости в зависимости от характера роста метастазов в печень (табл. 8). Выделены 3 группы: больные с аппозиционным характером роста, больные с инфильтративным характером роста, больные со смешанным характером роста.

Наиболее показательна 3-летняя выживаемость, которая у больных с аппозиционным характером роста составила  $70.8 \pm 12.5\%$ , с инфильтративным –  $44.4 \pm 8.1\%$  и со смешанным –  $74.0 \pm 13.0\%$ . Разница статистически достоверна у больных как с аппозиционным, так и со смешанным характером роста. Такая же тенденция сохранилась в 4- и 5-летней выживаемости, хотя разница статистически недостоверна. Достоверна разница в медиане выживаемости.

К благоприятным прогностическим факторам также относится наличие фиброзной капсулы и лимфоидной инфильтрации вокруг опухоли (табл. 9, 10).

Из представленных таблиц очевидно, что степень выраженности этих двух показателей не имела принципиального значения. Без фиброзной капсулы и лимфоидной инфильтрации 5-летняя выживаемость составила  $31.8 \pm 11.5$  и  $26.0 \pm$

Таблица 11. Выживаемость в зависимости от количества опухолевых узлов в печени

Количество узлов	1 год	3 года	4 года	5 лет	Медиана, мес
	%				
Солидарный ( $n = 88$ )	$92.4 \pm 3.0$	$53.1 \pm 6.4$	$47.9 \pm 6.7$	$40.8 \pm 7.4$	$43.3 \pm 10.1$
Единичные ( $n = 32$ )	$92.9 \pm 4.7$	$51 \pm 12.0$	$51.0 \pm 12.0$	$17.0 \pm 14.0$	$48.3 \pm 0.6$
Множественные ( $n = 15$ )	$66.7 \pm 13.6^*$	$26.7 \pm 15.5$	$26.7 \pm 15.5$	$8.8 \pm 7.6^*$	$17.0 \pm 2.1^*$

\* Разница статистически достоверна при  $p < 0.05$  по сравнению с больными с солидарными метастазами.

$\pm 11.3\%$ , при наличии этих показателей –  $59.3 \pm \pm 10.2$  и  $58.0 \pm 8.7\%$  соответственно. В обеих группах разница статистически достоверна ( $p < 0.05$ ). К хорошим прогностическим признакам относятся и отсутствие инвазии опухоли в сосуды. Без инвазии 5-летняя выживаемость составила  $48 \pm \pm 9.6\%$ , с инвазией в сосуды –  $23 \pm 17.7\%$ , хотя разница статистически не достоверна. Результаты лечения больных с множественными метастазами представлены в табл. 11. Три года прожили не более четверти пациентов, пять лет  $8.8 \pm 7.6\%$ , что достоверно ( $p < 0.05$ ) ниже, чем при солидарных и единичных метастазах.

Истинное врастание опухоли в соседние структуры встречается редко. Чаще поражаются диафрагма, правый надпочечник, нижняя полая вена, тонкая кишка. Из 13 человек этой группы 5 лет не прожил ни один больной. 3-летняя выживаемость составила  $11.1 \pm 10.0\%$ . Во время операции не всегда можно определить, что имеется истинное врастание опухоли. Отказывать больному в операции при подозрении на вовлечение в опухолевый процесс соседних структур неоправданно.

На прогноз влияет и радикализм выполненного вмешательства. Так, при расстоянии опухоли от края резекции менее 1 см 3-летняя выживаемость не превысила  $22.3 \pm 8.7\%$ .

При подозрении на метастазы в лимфоузлы производилась лимфодиссекция гепатодуоденальной связки. У 12 человек метастатический процесс был подтвержден при гистологическом исследовании. Из них только 1 пациентка прожила более 2 лет. Через 25 мес после резекции печени у нее выявлены множественные метастазы в легкие. В течение 3 лет ей многократно проводилась химиотерапия с выраженным терапевтическим эффектом. Больная умерла от прогрессирования заболевания через 62 мес после вмешательства на печени. Длительная выживаемость в данном наблюдении обусловлена в первую очередь высокой чувствительностью опухоли к химиотерапии.

Из 9 человек с внепеченочными гематогенными метастазами только у 4 это очаг выявлен синхронно с метастазом в печени. Ни один из них не дожил до 2 лет. При метахронных метастазах все пациенты живы, причем с момента резекции пе-

чени прошло более 3 лет у 4 больных, а 1 из них прожила более 5 лет.

## Обсуждение

Средняя продолжительность жизни больных с метастазами в печень рака толстой кишки составляет менее 2 лет. После хирургического лечения 5-летняя выживаемость колеблется от 20 до 40%. Разница в выживаемости в значительной степени обусловлена различными критериями при отборе больных для резекции печени. Некоторые исследования дают несколько лучшие результаты, которые достигают 51% 5-летней выживаемости при средней продолжительности жизни от 26 до 59 месяцев [11].

В настоящее время существует несколько наиболее часто цитируемых работ посвященных факторам прогноза [5, 9, 10, 13, 16, 17]. В России лишь единичные клиники имеют достаточный материал для проведения столь глубокого анализа [1]. Многие благоприятные факторы хорошо известны: изолированное поражение печени, уровень РЭА до 100 нг/мл, солидарные и единичные узлы в печени, расстояние от опухоли до края резекции более 1 см.

Мы разделяем мнение большинства авторов о том, что наличие 3 и более метастазов является неблагоприятным фактором [17], но не согласны, что 5-летней выживаемости в данной группе нет [6, 7]. Однако некоторые работы показывают, что нет достоверной разницы в продолжительности жизни пациентов, имеющих три и более метастазов, по сравнению с пациентами, имеющими солидарное поражение печени [16].

Даже при таком факторе прогноза, как расстояние от опухоли до края резекции, роль которого мало оспаривается, некоторые хирурги оправдывают “вылушивание” опухоли из паренхимы печени.

Мы не нашли достоверной разницы в выживаемости в зависимости от объема резекции печени. При небольших метастазах возможно выполнение экономной резекции печени с границей ее не менее 1 см от края опухоли. Выбор объема оперативного вмешательства определяется распространенностью опухолевого процесса. Целесообразность выполнения обширной резекции

печени, когда технически возможна экономная резекция, требует дополнительного изучения.

Некоторые авторы полностью отвергают целесообразность хирургического вмешательства при наличии внепеченочных очагов при колоректальном раке. Другие утверждают, что у небольшой группы пациентов наличие изолированных очагов в легком, яичнике не является противопоказанием и в качестве аргумента демонстрируют 5-летнюю выживаемость [3, 15]. Наши данные позволяют считать, что оперативное лечение при синхронных внепеченочных неудаляемых гематогенных метастазах неоправданно. При возможности их удаления хирургическое вмешательство становится целесообразным, так как в части наблюдений можно добиться значительного продления жизни.

Резекция печени любого объема должна начинаться с лимфодиссекции ее ворот с последующим тщательным морфологическим исследованием удаленного комплекса. Наличие лимфогенных метастазов в области гепатодуоденальной связки значительно ухудшает прогноз заболевания.

В большом исследовании [8] на 1001 резекцию печени авторы выделили группу пациентов с наиболее неблагоприятными факторами прогноза. К ним отнесены: размер опухоли более 5 см, выявление метастаза в печень в течение 12 мес после удаления первичной опухоли, более чем 1 метастаз в печень, наличие метастазов в лимфоузлах первичного очага, дооперационный уровень РЭА более 200 нг/мл. Однако авторы показали, что наличие только одного из описанных признаков не может быть основанием для отказа от операции, так как при этих признаках возможна 5-летняя выживаемость. На основании этих признаков автором предложена шкала клинического риска, позволяющая спрогнозировать дальнейшее течение опухолевого процесса. Каждый признак считается как 1 очко. При значении 2 резекция идеальна. При значении 3–4 прогноз менее благоприятен, но пациенты нуждаются в проведении адъювантной химиотерапии. Для значения 5 нет отдаленной выживаемости [8].

Не всегда больные, даже с небольшими метастазами, могут прожить 3–5 лет. Прогрессирование заболевания наступает в короткие сроки после хирургического вмешательства. Это заставляет искать новые факторы, характеризующие биологические особенности опухоли. Нами получены данные о ценности таких морфологических критериев, как наличие капсулы, наличие лимфоидной инфильтрации вокруг опухоли, характер роста опухоли, инвазия опухоли в сосуды. Эту точку зрения разделяют I. Nagashima и соавт. [12]. В их работе показана зависимость между выживаемостью и морфологическими характеристиками опухолевого процесса.

## ■ Заключение

С учетом полученных нами данных все факторы прогноза делятся на 4 основные группы.

1. Факторы, существенно не влияющие на выживаемость, их наличие не сказывается на отдаленных результатах. Это пол, возраст, локализация первичного очага, срок выявления метастаза в печень, билобарное поражение (при наличии не более двух очагов), размер солитарного узла, объем оперативного вмешательства (кроме расширенных ГГЭ и при соблюдении адекватного расстояния линии резекции от опухоли).

2. Благоприятные прогностические факторы, при наличии которых возможно надеяться на 5-летнюю выживаемость более чем у 40% больных. К ним относятся: изолированное поражение печени, адъювантная химиотерапия, уровень РЭА до 100 нг/мл, уровень щелочной фосфатазы менее 1000 Е/л, кровопотеря до 1000 мл, солитарные узлы в печени, расстояние от опухоли до края резекции более 1 см, аппозиционный и смешанный рост опухоли, отсутствие инвазии в сосуды, наличие фиброзной капсулы и лимфоидной инфильтрации вокруг опухолевого узла.

3. Неблагоприятные факторы, значительно ухудшающие выживаемость, но в данной группе больных есть приемлемая 3-летняя выживаемость, что делает предпочтительным хирургическое лечение перед другими видами терапии. К ним относятся: множественные узлы в одной из долей печени, расстояние от опухоли до линии резекции менее 1 см, инфильтративный рост опухоли, инвазия в сосуды, внепеченочные гематогенные и лимфогенные метастазы, объем поражения печени требующий расширенной ГГЭ, кровопотеря более 2000 мл, низкодифференцированный рак, истинное врастание опухоли в соседние структуры.

4. Факторы, при которых резекция печени неоправданна из-за крайне неудовлетворительных отдаленных результатов. В этой группе до 2 лет доживают единичные больные. Хирургическое лечение не имеет преимуществ перед химиотерапией или симптоматическим лечением – паллиативные вмешательства с оставлением опухолевых узлов, множественное билобарное поражение печени.

Метастатическое поражение печени – это проявление распространенного опухолевого процесса. Дать индивидуальный прогноз течения опухолевого процесса невозможно. Показания и противопоказания к резекции печени при метастатическом процессе во многом зависят от субъективной точки зрения хирурга. Предложенная нами классификация прогностических факторов может позволить хирургу определить обоснованность вмешательства в конкретном наблюдении и решить, имеет ли операция преимущество перед другими методами лечения.

**Список литературы**

1. Вишневский В.А., Кубышкин В.А., Одарюк Т.С., Еропкин П.В. и соавт. Хирургическое лечение метастазов колоректального рака в печень // *Анналы хир. гепатол.* 1998. Т. 3. № 1. С. 13–18.
2. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ (Состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность). М., 2001. С. 99.
3. Adam R. The importance of visceral metastasectomy in colorectal cancer // *Annals of oncology*. V. 11. 2000. Suppl. 3, ESMO 2000, Hamburg. P. 29–36.
4. Bozzetti F., Bignami P., Morabito A. et al. Patterns of failure following surgical resection of colorectal cancer liver metastases // *Ann. Surg.* 1987. V. 205 P. 264–270.
5. Doci R., Gennari L., Bignami P. et al. One hundred patients with hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection: analysis of prognostic determinants // *Br. J. Surg.* 1991. V. 78. P. 797–801.
6. De Brauw L.M., De Velde C.J.H., Bouwhuis-Hoogerwerf M.L. Diagnostic evaluation and survival analysis of colorectal cancer patients with liver metastases // *J. Surg Oncol.* 1987. V. 34. P. 81–86.
7. Finan P.J., Marshall R.J., Cooper E.H. et al. Factors affecting survival in patients presenting with synchronous hepatic metastases from colorectal cancer: a clinical and computer analysis // *Br. J. Surg.* 1985. V. 72. P. 373–377.
8. Fong Y., Fortner J.G., Sun R. et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases // *Ann Surg* 1999 (In Press).
9. Fortner J.G., Silva J.S., Golbey R.B. et al. Multivariate analysis of a personal series of 247 consecutive patients with liver metastases from colorectal cancer: I. Treatment by hepatic resection // *Ann. Surg.* 1984. V. 199. P. 306–316.
10. Hughes K.S., Simon R., Songhorabodi S. et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence // *Surgery*. 1986. V. 100. P. 278–284.
11. Iwatsuki S., Esquivel C.O., Gordon R.D. et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer // *Surgery*. 1986. V. 100. P. 804–810.
12. Nagashima I., Oka T., Hamada C., Naruse K. Histopathological prognostic factors influencing long-term prognosis after surgical resection for hepatic metastasis from colorectal cancer // *Am. J Gastroenterology*. 1999. V. 94. № 3. P. 739–743.
13. Nordlinger B., Parc R., Delva E. et al. Hepatic resection for colorectal liver metastases // *Ann. Surg.* 1987 V. 205. P. 256–263.
14. Pickren J.W., Tsukada Y., Lane W. Liver metastasis: analysis of autopsy data // Ed.s Weiss E., Gilbert H.A. Boston: G.K. Medical Publishers, 1982. P. 2.
15. Regnard J.F., Grunenwald D., Spaggiari L. et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancer // *Ann. Thorac. Surg.* 1998 V. 66. P. 214–218.
16. Scheele J., Stangl R., Altendor-Hofmann A. et al. Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries // *Surgery*. 1991. V. 110. P. 13–29
17. Schlag P., Hohenberger P., Herfath C. Resection of liver metastases in colorectal cancer-competitive analysis of treatment results in synchronous versus metachronous metastases // *Eur. J. Surg. Oncol.* 1990. V. 16. P. 360–365.