

УДК 616.36-006.6-089

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАЗОВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНЬ

Э.М. Мурзалиев, Н.Дж. Мамашев, Б.Х. Бебезов

Представлен литературный обзор по хирургическому лечению метастазов колоректального рака в печень. Отмечено, что в каждом конкретном случае принимать решение следует индивидуально, а не по стандартам.

Ключевые слова: колоректальный рак; метастазы в печень; резекция печени; химиотерапия.

SURGICAL TREATMENT OF METASTATIC COLORECTAL CANCER TO THE LIVER

E.M. Murzaliyev, N.Dzh. Mamashev, B.Kh. Bebezov

It is presented a review of literature on surgical treatment of metastatic colorectal cancer to the liver.

Key words: colorectal cancer; liver metastases; liver resection; chemotherapy.

Колоректальный рак (ККР) является третьим наиболее часто диагностируемым раком у мужчин и вторым по частоте – у женщин. Это второй наиболее летальный рак в мире. В 2008 г. в мире было зарегистрировано приблизительно 1,2 млн новых случаев этого рака и было зарегистрировано 608700 смертей от этого заболевания [1].

В России за последние 50 лет (с 1960 по 2010 г.) число первичных заболеваний ККР выросло в 7 раз и достигло 46 тыс. в год. Важно отметить, что заболеваемость ККР гораздо выше в индустриально развитых странах Европы и Северной Америки, чем в развивающихся странах Африки, Азии и Южной Америки. В США ежегодно выявляют 150 тыс. новых случаев ККР, из них 55–60 тыс. заканчиваются смертельным исходом. К 70 годам 4,4 % мужчин и 3,2 % женщин болеют ККР [1]. В развитых странах опухоли у больных чаще локализируются в ободочной кишке, чем в прямой (соотношение 2:1), в развивающихся странах это соотношение равно 1:1 [2].

Несмотря на то, что в большинстве случаев ККР имеет многочисленные симптомы, однако же до 80 % больных поступают в клинику с III и IV стадиями заболевания, а у каждого 3-го больного из числа оперированных диагностируют отдаленные метастазы. Более половины пациентов с данной патологией поступают в экстренные, скоромощные больницы с клиникой осложненного течения опухолевого процесса (кишечная непроходимость, кровотечение из опухоли). Установлено, что от 20 до 50 % больных ККР при первичном

обращении, а также при выполнении предположительно радикальных операций уже имеют отдаленные метастазы. Наиболее часто местом встречающихся локализаций метастазов является печень, что обусловлено, в первую очередь, анатомо-физиологическими особенностями этого органа. Метастазирование в печень происходит по системе воротной вены, обеспечивающей перенос опухолевых эмболов прямым путем в капиллярную сеть печени, которая при данном типе метастазирования служит первым фильтром [3].

При этом резектабельность, по данным разных авторов, не превышает 10–25 %. Причиной отказа от операции являются такие факторы, как внепеченочное распространение опухоли, наличие множественного билобарного поражения печени, вовлечение магистральных сосудов и протоков, наличие серьезных сопутствующих заболеваний, но эти противопоказания не являются абсолютными [4].

Пятилетняя выживаемость пациентов, подвергнутых резекции печени по поводу метастазов ККР, в среднем составляет 25 %, но может достигать 35–58 % в группах с хорошим прогнозом [4]. При отсутствии лечения средняя продолжительность жизни больных с IV стадией редко достигает одного года, варьируя от 6 до 18 месяцев [5].

Проведенный в 2012 г. анализ опыта резекций печени у 13334 пациентов из 330 центров в 58 странах, по данным международного регистра Liver-metsurvey, позволил Международной группе экспертов сформулировать следующие рекоменда-

ции по обследованию больных с метастазами КРР в печени:

1. Выполнение высокоразрешающих магнитно-резонансной (МРТ) и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ).
2. Интраоперационное ультразвуковое исследование (УЗИ).
3. МСКТ грудной клетки и малого таза для выявления экстрапеченочных метастазов.
4. Позиционно-эмиссионная томография с фтор-дезоксиглюкозой в качестве дополнительного метода исследования, в основном для пациентов с высоким риском наличия внепеченочных метастазов, хотя в настоящее время отсутствует доказательная база для включения этого метода исследования в качестве обязательного [6].

Существуют различные классификации и прогностические критерии для метастатического поражения печени. Наиболее подробная и широко известная классификация была разработана L. Gennari с соавторами, но и здесь есть явные недостатки, обусловленные излишней громоздкостью и трудностью применения в клинической практике [7].

Классификация метастатического поражения печени по L. Gennari

Показатели:	H1 – < 25 % печени
H (объем опухоли)	H2 – 25–50 % H3 – > 50 %
s – одиночный узел m – множественные узлы b – билатеральное поражение (обеих долей печени) i – инфильтрация соседних органов и тканей f – нарушение функции печени A – небольшое и B – значительное внепеченочное распространение рака	
Стадии	Примечание
I (H1s)	5-летняя выживаемость после резекции печени 20–42 %
II (H2s; H1m, b)	Средняя выживаемость после резекции 10–14 мес., рецидив возникает у большинства больных
III (H2m, b; H3s, m, b, i)	Прогноз после резекции плохой из-за 100 % рецидива
IV (то же плюс A или B)	Абсолютно неоперабельные больные, однако при A прогноз несколько лучше

К хирургическим методам лечения метастазов КРР в печени относятся:

- резекция печени;
 - методы локальной деструкции метастазов.
- Изучается эффективность применения дистанционной ультразвуковой деструкции.

- Лекарственная терапия предполагает:
- системное применение разных режимов цитостатиков и таргетных препаратов;
 - локальную артериальную химиоперфузию;
 - химиоэмболизацию печеночной артерии [7].

Последние рекомендации онкологических обществ (NCCN, 2013 г.; ASCO, 2012 г.) и Международных экспертных групп (Livermetsurvey, 2012 г.), регламентируют современную хирургическую тактику лечения. Обоснованность ряда позиций определялась тремя степенями (A, B, C) согласно уровням доказательности рекомендаций в медицинской литературе (SORT):

A – рекомендации основаны на последовательных, ориентированных на пациента доказательствах высокого уровня;

B – рекомендации основаны на непоследовательных, ориентированных на пациента доказательствах низкого уровня;

C – рекомендации основаны на консенсусах, рутинной практике, мнениях, ориентированных на заболевание доказательствах, а также на сериях наблюдений по изучению диагнозов, лечения, профилактики и скрининга [8].

1. Несмотря на успехи лекарственной терапии метастатического КРР основным методом лечения, позволяющим достоверно увеличить продолжительность жизни пациентов с метастазами КРР, остается резекция печени. Резекция печени является лучшим способом лечения при достижении степени радикальности R-0 (степень доказательности A) и сохранении 25–30 % функционирующей паренхимы печени. Резекция печени позволяет достичь 20 % 5-летней безрецидивной выживаемости и 43–47 % 5-летней общей выживаемости [9–10].

2. Резекция с паллиативной целью, т. е. с радикальностью менее чем R-0, нецелесообразна [11].

3. Сочетание резекции печени с химиотерапией при метастазах КРР улучшает выживаемость (степень доказательности A).

4. Длительность предоперационной химиотерапии должна быть максимально короткой, а резекцию печени следует выполнять как можно раньше при отсутствии прогрессирования заболевания (степень доказательности B).

5. Лучшие результаты лечения обеспечивают мультидисциплинарный подход (степень доказательности B).

6. Методами, позволяющими повысить частоту достижения степени радикальности R-0, являются портоэмболизация, этапные резекции печени и радиочастотная абляция (РЧА).

7. Пациентам с нерезектабельными метастазами показана системная химиотерапия в расчете на

конверсию метастатического поражения в сторону резектабельности. При позитивном ответе опухоли на лекарственную терапию и при технической возможности выполнения радикальной операции на печени последняя должна быть выполнена как можно раньше, учитывая развитие стеатогепатоза и повреждения синусоидов при применении иринотекана и оксалиплатина соответственно [12].

8. При синхронных метастазах рака прямой кишки в печени разделение хирургического лечения на этапы предпочтительнее симультантных операций ввиду снижения риска осложнений (степень доказательности С).

9. Нет убедительных данных, доказывающих безопасность симультантного удаления первичной опухоли и обширных резекций печени (гемигепатэктомий и расширенных гемигепатэктомий).

10. Выполнение первым этапом удаления первичной опухоли с последующей резекцией печени не имеет преимуществ в отношении отдаленных результатов по сравнению обратным порядком вмешательств (степень доказательности С).

11. Большинство метастазов в печени не являются абсолютным противопоказанием к резекции печени, дополненной химиотерапевтическим лечением, при условии радикального (R-0) удаления метастатических очагов (степень доказательности С).

12. Если технически все метастатические очаги не могут быть удалены за одну операцию, оправдано разделение резекции печени на несколько этапов, в том числе в сочетании с РЧА.

13. Повторные операции на печени по поводу рецидива метастатического поражения не увеличивают летальность и частоту осложнений и оправданных результатов с достижением 73 % общей и 22 % безрецидивной 5-летней выживаемости [7–13].

Для увеличения количества пациентов с операбельными метастазами КРР существует 3 основных стратегических направления: увеличение остаточного печеночного объема, комбинация резекции с местным воздействием на опухолевые очаги и уменьшение размеров метастазов.

Увеличение на 20% объема печени – это минимальный безопасный объем (МБО), который необходимо оставить при расширенной резекции у больных, печень которых не изменена другими заболеваниями. При этом минимальный остаточный объем печени у пациентов со стеатозом или стеатогепатитом должен быть не менее 30 %, у больных с циррозом – не менее 40 %. Компьютерная томография (КТ) или МРТ позволяют достаточно точно до операции определить объем остаточной печени [14]. Правая доля печени составляет приблизительно 2/3 ее полного объема,

а левая доля – приблизительно 1/3. Часто у пациентов с множественными колоректальными метастазами резецируется правая доля и 4-й сегмент (расширенная правосторонняя гемигепатэктомия или правосторонняя трисегментэктомия). При этом удаляется около 84 % объема печени при отсутствии компенсаторной гипертрофии, вызываемой ростом опухоли [15]. Чтобы избежать операции у пациентов с низким остаточным объемом, у которых не выявлена компенсаторная гипертрофия в результате роста опухоли и у кого МБО < 20 % (или 30 % у больных со стеатозом или стеатогепатозом), эти больные должны рассматриваться, как пациенты на выполнение эмболизации воротной вены (PVE) с целью гипертрофии контралатеральной доли печени и в дальнейшей резекции [16]. Двухэтапная методика резекции печени split in situ, соединяющая в себе одновременное разделение паренхимы печени и перевязку правой ветви воротной вены на первом этапе и удаление ранее мобилизованной части печени на втором этапе описаны группой аргентинских хирургов, как выгодная стратегия, которая приводит к быстрому и заметному увеличению остающегося «ремнанта» с предварительными многообещающими результатами [17]. Применение методики ALPPS (Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staget Hepatectomy) увеличит перспективность при лечении пациентов с обширным метастатическим поражением печени.

До настоящего времени нет общепринятой хирургической тактики лечения пациентов с синхронными метастазами КРР в печень. Многие авторы для уменьшения операционного риска рекомендуют первым этапом удалить первичный очаг, а резекцию печени выполнять через 2–3 месяца [18]. Симультантные операции при синхронных метастазах опухолей в печени в последнее время стали выполняться чаще [18].

Рекомендации по назначению лечения (химиотерапии). Варианты лечения для пациентов с метастазами КРР в печень должны обсуждаться на встречах мультидисциплинарной команды (хирург, онколог, лучевой онколог, радиолог) [19].

1. *Резектабельные метастазы колоректального рака в печень.* Периоперационное лечение продолжительностью 3 месяца (6 циклов) с применением схемы FOLFOX4 совместимо с большим хирургическим вмешательством на печени, улучшает показатель выживания без прогрессирования у резектабельных пациентов, и такой подход должен рассматриваться как стандарт лечения пациентов с резектабельными метастазами КРР в печень.

В случае первичного хирургического вмешательства как вариант лечения пациента, у которого

была выполнена полная резекция метастазов печени, должна рассматриваться адьювантная химиотерапия продолжительностью 6 месяцев, основывающаяся на 5-Фторурацил (ФУ)/Фолиновая кислота (ФК), схеме FOLFOX4/XELOX или FOLFIRI.

2. *Потенциально резектабельные метастазы колоректального рака в печени.* Должен рассматриваться вариант неадьювантной химиотерапии (конверсионная химиотерапия), основывающейся на 3 месяцах (6 циклов) применения схемы FOLFOX4 или FOLFIRINOX, чтобы увеличить шанс излечения пациента с исходно нерезектабельными метастазами в печень. Возможность выполнить резекции должна обсуждаться на встречах мультидисциплинарной команды.

3. *Метастазы в печень, вероятность которых стать резектабельными очень низкая.* Должна рассматриваться паллиативная химиотерапия, основывающаяся на схеме FOLFOX4/XELOX, FOLFIRI. Даже в этой ситуации не должна исключаться возможность выполнения резекции печени. Возможность выполнения резекции печени должна обсуждаться на встречах мультидисциплинарной команды [19].

На основании литературных данных в настоящее время невозможно дать однозначное заключение, какой объем оперативного вмешательства – экономная, атипичная или обширная анатомическая операция – является операцией выбора при хирургическом лечении больных с метастазами КРР в печень. Можно лишь отметить, что если объем резекции выбран правильно, то получают благоприятные результаты как при экономной, так и при обширной резекции. В каждом конкретном наблюдении этот вопрос следует решать индивидуально, а не по стандартам, как это осуществляется в других разделах медицины [20].

Литература

1. *Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D.* Global cancer statistics. *CA. Cancer J. Clin.* 2011, 61 (2). P. 69–90.
2. *Циммерман Я.С.* Колоректальный рак: современное состояние проблемы // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* 2012. № 4. С. 4–15.
3. *Алиев В.А.* Колоректальный рак с синхронными отдаленными метастазами: обоснование циклоредуктивных операций и перспективы – взгляд хирурга / В.А. Алиев, Ю.А. Барсуков, А.В. Николаев и др. // *Онкологическая колопроктология.* 2012. № 4. С. 15–19.
4. *Eddie K.A., Adam R. et al.* Improving Respectability of Hepatic Colorectal Metastases: Expert Consensus Statement // *Ann. Surg. Oncol.* 2006. V. 13. P. 1271–1280.
5. *Wagner J.S., Adson M.A., Van Heerden J.A. et al.* The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer // *Ann. Surg.* 1984. V. 199. P. 1–342.
6. *Вишневский В.А.* Опухоли печени: диагностика и хирургическое лечение / В.А. Вишневский, М.Г. Ефанов, Р.З. Икрамов и др. // *Доказательная гастроэнтерология.* 2013. № 2. С. 38–47.
7. *Gennari L., Doci R. et al.* Proposal for staging liver metastases. *Treat. Metastasis: Probl. And Prospect. Proc. London,* October 15–17, 1984.
8. *Ismaili N.* Лечение метастазов колоректального рака в печень // *World J. of Surgical Oncology.* 2011. 9:154.
9. *Ebell M.N., Siwek J., Weiss B.D., Woolf S.H., Suman J., Bowman M.* Approach to Grading Evidence in the Medical Literature. *AmFam Physician.* 2004. 69 (3). P. 548–556.
10. *Van Cutsem E., Nordlinger B., Adam R., Kohne C.H., Pozzo C., Poston G., Ychou M., Rougier P.* Towards a pan – European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases // *Eur. J. Cancer.* 2006. № 42 (14). P. 2212–2222.
11. *Altendorf-Hofmann A., Scheele J.* A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2003. № 12 (1). С. 548–556.
12. *Kishi Y., Zorzi D., Contreras C.M., Maru D.M., Kopetz S., Ribero D., Motta M., Ravarino N., Risio M., Curley S.A., Abdalla E.K., Capussotti L., Vauthey J.N.* Extended preoperative chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases // *Ann. Surg. Oncol.* 2010. № 17 (11). P. 2870–2876.
13. *Andreou A., Brouquet A., Abdalla E.K., Aloia T.A., Curley S.A., Vauthey J.N.* Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases is associated with a high survival rate // *HPB (Oxford).* 2011. № 1 (11). P. 774–782.
14. *Abdalla E.K.* Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization / E.K. Abdalla et al. // *Arch. surg.* 2002. Vol. 137. P. 675–680.
15. *Abdalla E.K.* Total and segmental liver volume variations: Implications for liver surgery / E.K. Abdalla et al. // *Surgery.* 2004. Vol. 135. P. 404–410.
16. *Abdalla E.K.* Portal vein embolization: Rationale, technique and future prospects / E.K. Abdalla, M.E. Hicks, J.N. Vauthey // *Br. J. surg.* 2001. Vol. 88. P. 165–175.
17. *De Santibañes E., Clavien P.A.* Playing Play-Doh to Prevent Postoperative Liver Failure. The “ALPPS” approach // *Ann. Surg.* 2012. Vol. 255. P. 415–417.
18. *Патютко Ю.И.* Хирургическая тактика в лечении колоректального рака с синхронными метастазами в печень / Ю.И. Патютко, Е.С. Чучуев, Д.В. Подлужный и др. // *Онкологическая колопроктология.* 2011. № 2. С. 13.

19. Nordlinger B., VanCutsem E., Gruenberger T., Glimelius B., Poston G., Rougier P., Sobrero A., Yehou M. // European Colorectal Metastases Treatment Group: Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendation from an expert panel. Sixth International Colorectal Liver Metastases Workshop // Ann. Oncol. 2009, 20 (6):985–92.
20. Патютко Ю.И. Выбор объема резекции печени при метастазах колоректального рака / Ю.И. Патютко, А.Н. Поляков, И.В. Сагайдак и др. // Анн. хирургической гепатологии. 2012. Т. 17. № 3.