

УДК 616.351-006-039

ХИРУРГИЧЕСКОЕ И КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАЗОВ ПЕЧЕНИ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

Черкасов М.Ф., Грошилин В.С., Помазков А.А., Дмитриев А.В.

ГБОУ ВПО «РостГМУ» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: Dr.dmitriev@inbox.ru

Проанализирована литература, касающаяся лечения метастатического поражения печени на фоне колоректального рака. Приведенные данные свидетельствуют о низком проценте резектабельности внутрипеченочных метастазов (5–25% пациентов могут быть радикально оперированы). Даже при использовании современной химиотерапии и комбинации различных методов лечения результаты 5-летней выживаемости зачастую остаются неудовлетворительными. Описано множество методов локальной деструкции опухоли, показания и противопоказания к резекции органа. Продемонстрирована роль РЧТА в лечении метастазов и возможность ее использования с хирургическими методами. Освещена роль химиотерапии, как системной, так и регионарной (TACE). Необходимость ее использования в предоперационном периоде подтверждается переводом части больных из группы неоперабельных в группу операбельных. Кроме этого, проведение адъювантной химиотерапии позволяет снизить количество рецидивов опухоли в оставшейся после резекции паренхимы печени. По результатам анализа литературных данных необходимо отметить, что только комбинация различных методов лечения, а также их этапное использование позволяет снизить послеоперационную летальность и повысить 5-летнюю выживаемость.

Ключевые слова: колоректальные метастазы, резекция печени, химиотерапия, РЧТА

SURGICAL AND COMBINED TREATMENT OF LIVER METASTASES IN COLORECTAL CANCER

Cherkasov M.F., Groshilin V.S., Pomazkov A.A., Dmitriev A.V.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, e-mail: Dr.dmitriev@inbox.ru

Analyzed the literature concerning the treatment of metastatic liver disease on the background of colorectal cancer. These data indicate a low percentage of resectability intrahepatic metastases (5–25% of patients can be radical surgery). Even the use of modern chemotherapy and combinations of the various methods of treatment results the 5-year survival rates are often not satisfactory. Describes numerous methods of local destruction of tumor, indications and contraindications to resection of the body. Demonstrated the role of RCT in the treatment of metastatic disease and the possibility of its use with surgical methods. The role of chemotherapy, both systemic and regional (TACE). The necessity of its use in the preoperative period is confirmed by the transfer of patients from the group of amino group operable. Besides conducting adjuvant chemotherapy reduces the number of recurrences of tumor remaining after resection of the liver parenchyma. According to the analysis of literary data it should be noted that only the combination of different treatment methods, as well as their stage allows for the reduction of postoperative mortality and improve 5-year survival.

Keywords: colorectal metastases, liver resection, chemotherapy, RCTA

Внутрипеченочные метастазы колоректального рака часто представляют дилемму для онкологов и хирургов из-за их значительного влияния на прогноз заболевания и возможность развития осложнений. Большинство больных в настоящее время подвергаются только химиотерапевтическому лечению, подчас с весьма разочаровывающими результатами [2, 5, 6]. В большинстве случаев причиной возникновения печеночных метастазов является колоректальный рак. В настоящее время в мире насчитывается более 3,5 млн человек с данной патологией, ежегодно заболевает еще около 1 млн и умирает 500 тыс. Колоректальный рак занимает 4 место в структуре онкологической заболеваемости и второе – по онкологической смертности в мире [14]. Средняя продолжительность жизни пациентов без какого-либо специфического лечения составляет не более 2–6 месяцев с момента установления диагноза. Единственным, условно радикальным методом лечения по-

добных больных, позволяющим продлить жизнь пациенту, является резекция органа [7, 9]. Длительное время печеночные метастазы колоректального рака, кроме редких случаев изолированных и хирургически полностью удаленных узлов, считались неизлечимыми, так как неудовлетворительные непосредственные и отдаленные результаты ограничивали их применение в онкологической практике. Однако в сообщениях последних лет отмечается определенный положительный сдвиг в хирургическом лечении данной проблемы. При этом имеет место значительный разброс в показателях послеоперационных осложнений (от 6,8 до 35,0%) с повышением их уровня у лиц пожилого возраста. Они часто связаны с интраоперационной кровопотерей и почти у трети больных (27,6%) их коррекция требует значительной трансфузии препаратов крови [13]. В то же время показатели летальных исходов снизились, составив 0–3,6%. Этот прогресс многие связывают

с ранним выявлением метастазов, вследствие интенсивного прослеживания больных после хирургии колоректального рака, и повышением их резектабельности с применением современной техники [4, 15]. При этом уровень рецидивов остается высоким, составляя до 65% в течение первых 5 лет. В ряде работ не подтверждается положительное влияние повышения резектабельности метастазов печени на 5- и 10-летнюю выживаемость больных, которая остается на уровне 30 и 18% соответственно. И все же отметим, что на современном этапе лишь у 5–25% человек удастся выполнить радикальную операцию. 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 [26]. Однако эти противопоказания в некоторых случаях не являются абсолютными. Использование современной химиотерапии, эмболизации ветвей воротной вены, комбинации методов резекции печени и методов локальной деструкции опухоли позволяют часть неоперабельных больных перевести в группу операбельных, т.е. повысить резектабельность пораженной ткани печени. Пятилетняя выживаемость пациентов, подвергнутых условно радикальным операциям по поводу метастазов колоректального рака, составляет 25–35%. Однако в группах пациентов с хорошим прогнозом данный показатель может достигать 35–58% [19, 20].

История хирургии колоректальных метастазов печени. Хирургия печени развивается уже более 100 лет и более 50 лет выполняются обширные резекции печени, однако вопросы техники разделения паренхимы и паренхиматозного гемостаза остаются весьма актуальными на сегодняшний день. На заре хирургической гепатологии описывались методы атипичных резекций печени, проводимых без строгого учета внутриорганных архитектоники сосудов и протоков. В последнее десятилетие среди хирургов-гепатологов высказывается неудовлетворенность подобными видами операций [2, 15, 17]. Расширяющийся радикализм в лечении метастатических опухолей колоректальной этиологии, стремление радикально оперировать даже при обширных поражениях паренхимы органа выдвинули требования о пересмотре неанатомических методов резекции. В настоящее время существует множество публикаций, как в зарубежной, так и в отечественной литературе о расширенных резекциях печени с предварительной перевязкой сосудов и протока

в ее воротах и с последующим рассечением органа по междолевым щелям. Такие операции стали называть «анатомическими», «управляемыми» или «типичными» резекциями. И все же, в современной хирургической гепатологии применяются различные виды оперативных пособий на печени в зависимости от стадии и степени распространенности процесса. Тенденции развития современной хирургической гепатологии приводят к тому, что некоторые авторы атипичные резекции выполняют в исключительных случаях – при невозможности или крайне высоком риске анатомического вмешательства. Операции на печени не исключены даже при наличии таких противопоказаний, как множественные и/или билобарные метастазы, объем остающейся паренхимы менее 30%, поражение шести сегментов, наличие внепеченочных метастазов, вовлечение в опухолевый инфильтрат магистральных сосудов или протоков. До недавнего времени подобные пациенты считались инкурабельными. На современном этапе хирургическое лечение возможно после системной неoadьювантной химиотерапии, трансартериальной химиоэмболизации (TACE) и/или эмболизации какой-либо ветви воротной вены [10, 11, 12]. Уместно отметить, что существуют исследования (Sasaki A. et al., 2005), показывающие, что предоперационная TACE даже ухудшает прогноз (достоверное снижение 5-летней выживаемости по сравнению с группой контроля) [36]. В последние годы в литературе описаны расширенные и комбинированные операции на печени с резекцией магистральных сосудов и соседних структур, а также с удалением внепеченочных очагов колоректального рака. Y. Sakamoto и соавт. сообщают о двух успешно выполненных вмешательствах в объеме расширенной гемигепатэктомии с резекцией всех основных печеночных вен вместе с передней стенкой нижней полой вены с последующим формированием прямого анастомоза между культей правой печеночной вены и нижней полой вены [35].

Обширные резекции печени представляют собой наиболее трудный раздел абдоминальной хирургии вследствие сложных топографо-анатомических взаимоотношений сосудистых структур органа, близости магистральных сосудов, обильной васкуляризации паренхимы. Нередко возникающие массивные и трудноконтролируемые кровотечения при выполнении операции ведут к развитию в послеоперационном периоде разного рода осложнений: полиорганная недостаточность, коагулопатии, синдром диссеминированного внутрисосудистого

свертывания (ДВС-синдром) и могут быть причиной неблагоприятного исхода [19, 28]. Внедрение в последнее десятилетие в клиническую практику высоких технологий, применение знаний по иммунологии, тканевой совместимости и фармацевтики позволило выполнять обширные и комбинированные резекции печени с меньшим травматизмом и риском оперативного пособия. Эволюция оперативной техники операций, интраоперационное использование ультразвукового исследования, хирургических аспираторов, пневмотермокоагуляции, аргоновых и гелиевых коагуляторов позволило у ряда больных значительно снизить интраоперационную кровопотерю. В последние годы активное использование радиочастотной энергии позволило добиться хороших результатов. История использования радиочастотной энергии при резекциях органа находит свое применение с 2002 г. в госпитале Hammersmith в Лондоне. G. Navarra использовали аппарат для радиочастотной термоабляции (РЧА) у 79-летней женщины с единичным метастазом колоректального рака в правую долю печени при правосторонней гемигепатэктомии с целью достижения паренхиматозного гемостаза. По намеченной линии резекции в ткань органа погружали РЧ-электрод, формируя таким образом зону коагуляционного некроза. Рассечение ткани печени проводили острым путем по линии термодеструкции практически бескровно. Дополнительного лигирования либо клипирования сосудов не требовалось. Приведенный клинический пример явился отправной точкой для широкого внедрения аппаратуры для РЧА при операциях на паренхимы печени, пораженной первичной опухолью либо метастазами колоректального рака.

В тех случаях, когда удастся выполнить превентивную перевязку сосудов в воротах печени, экстрапаренхиматозную перевязку соответствующей печеночной вены, а также использование методов сосудистой изоляции органа кровопотеря, как правило, невелика и не превышает 1000–1500 мл. Уместно сказать, что при больших опухолях печени (не только метастатической этиологии), располагающихся вблизи нижней полой вены и прорастающих магистральные печеночные вены, риск интенсивной интраоперационной геморрагии крайне высок. В таких ситуациях объем кровопотери может превысить 5000–10000 мл [1, 26, 29]. Важно заметить, несмотря на расширяющийся хирургический радикализм метастатического поражения печени, только комбинация хирургического лечения с химиотерапией позволила улучшить отдален-

ные результаты и повысить 5-летнюю выживаемость на современном этапе [3, 6, 18].

Показания и противопоказания к резекции печени, пораженной метастазами колоректального рака. По данным экспертов в области хирургической гепатологии относительно критериев резектабельности метастатического поражения печени было предложено, что после хирургического вмешательства объем остающейся паренхимы должен составлять не менее 20% (или больше, если имеется заболевание печени, например цирроз). При этом остающаяся часть паренхимы должна быть сформирована между двумя смежными сегментами с адекватным билиарным дренажом, а также сосудистым притоком и оттоком. Существует несколько разработанных систем подсчетов баллов (Nordlinger, Fong, Iwatsuki и Mayo Clinic) с целью селекции пациентов на операцию и определения пользы в каждом индивидуальном случае от выполненного оперативного пособия. Однако ни одна из них не имеет преимуществ в 5-летнем прогнозе по выживаемости. Предиктивная система баллов Basingstoke описывает 6 дооперационных критериев, которые стратифицируют риск резекции, рецидива опухоли и специфической онкологической смертности. Предикторы плохого прогноза следующие: более чем 3 метастаза в печени, первичная опухоль с метастазами в регионарные лимфатические узлы, низкодифференцированная первичная опухоль, наличие метастазов за пределами печени, диаметр опухоли более 5 см, уровень раково-эмбрионального антигена более 60 нг/мл. Отметим, что данная система стратификации риска эффективна и после применения неоадьювантной химиотерапии непосредственно перед резекцией печени [13, 17, 19, 32].

Важно тот факт, что крайне необходимым является селекция пациентов для выполнения операции на печени, если ставится цель достичь в обычной клинической практике тех же результатов, которые были достигнуты в клинических исследованиях, проведенных в специализированных клиниках. Для получения наилучших результатов мы придерживаемся следующих позиций: резекция печени может выполняться у тех пациентов, которые имеют 4 и менее метастаза в непораженной другим заболеванием печени, в процесс вовлечена одна доля (по портальной классификации), достаточно четко определены размеры, границы и топическая локализация метастазов и их взаимоотношения с внутри- и внепеченочными сосудистыми структурами и отсутствует метастатическое поражение лимфоузлов в районе гепато-дуоденальной связи. От-

метим, что некоторые авторы считают противопоказанием к резекции печени даже при наличии аденопатии опухолевого генеза в области воротной вены и печеночной артерии, так как в противном случае отсутствует улучшение 5-летнего прогноза. При отсутствии метастатического поражения лимфоузлов после радикальных гепатэктомий 3- и 5-летняя выживаемость составляет 56 и 43 % соответственно, а при вовлечении узлов в процесс данные показатели снижаются до 27 и 5 % соответственно. Абсолютным противопоказанием к резекции печени является суб- и декомпенсированные формы печеночной недостаточности (класс В и С по Child-Pugh), вовлечение в процесс более 70 % объема функционирующей паренхимы печени, нерезектабельное внепеченочное распространение первичной опухоли, а также состояние пациента, не позволяющее выполнить резекцию органа [14, 25, 26].

По данным литературы, в небольшом проценте случаев (3–4 %) встречаются клинические ситуации, в которых метастазы колоректального рака в печени исчезают после проведенной неоадьювантной химиотерапии. Даже после исчезновения радиологических признаков поражения печеночной ткани подобные больные должны быть оперированы, поскольку отмечается обратная корреляционная зависимость между исчезновением радиологических признаков и реальным ответом опухоли на лечение. В подобных случаях у большинства пациентов остается жизнеспособная опухолевая ткань [13].

Несмотря на всю сложность в селекции пациентов на операцию, установки показаний, технические трудности самого оперативного вмешательства, надо помнить, что именно хирургическая резекция остается единственным методом, позволяющим добиться длительной выживаемости у больного колоректальным раком IV стадией с метастатическим поражением печени [33].

Системная химиотерапия. Данный вид химиотерапии считается эффективным методом лечения больных метастазами колоректального рака в печень. В ряде случаев она повышает резектабельность и снижает частоту рецидивов, без увеличения риска осложнений или летальных исходов. Показатели положительных ответов могут составить до 50 %, позволяя проводить радикальные резекции печени у 10–15 % больных с первоначально нерезектабельным процессом. Например А. Adam et al. в 2008 г. путем использования неоадьювантной химиотерапии (5-фторурацил + лейковорин + оксалиплатин) 95 пациентов из

701, имеющих неоперабельные метастазы колоректального рака в печень, перевели в операбельное состояние, что составило 13,5 % [3]. У более молодых больных удовлетворительные результаты отмечаются чаще, тогда как у пожилых, число которых среди больных быстро растет, исходы менее благоприятные. Химиотерапия используется также после операции, однако для профилактики рецидивов она считается менее эффективной [29, 34, 37]. Тем не менее целесообразность послеоперационной химиотерапии при метастазах колоректального рака в печень доказана в целом ряде исследований, в том числе и в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. По их данным применение адьювантной химиотерапии препаратами 5-FU + лейковорин позволило увеличить 5-летнюю выживаемость с 29,5 % при чисто хирургическом лечении до 50,0 %.

Трансартериальная химиоэмболизация (ТАСЕ) сосудистого русла опухоли печени.

Данный вид лечения метастатического поражения печени при колоректальном раке применяется как самостоятельно, так и в комбинации с другими способами лечения. История применения ТАСЕ при метастазах колоректального рака в печень началась в 1975 г. С 1996 г. этот метод стали комбинировать с хирургическим и аппаратами локальной деструкции [23]. В основе метода лежит анатомическая особенность кровоснабжения печени и опухолевых узлов. Напомним, что 95 % кровоснабжение опухолевой ткани осуществляется за счет оксигенированной артериальной крови из бассейна печеночной артерии. Таким образом, при эмболизации ветвей печеночной артерии создается зона ишемии, к которой высокочувствительны опухолевые клетки. Чувствительность опухолевых клеток к локальной химиотерапии напрямую зависит от концентрации химиопрепарата. Использование процедуры ТАСЕ позволяет достичь концентрации цитостатика в опухолевой ткани в десятки раз выше, чем при системной химиотерапии. Использование микросфер в качестве эмболизирующего вещества, позволяет поддерживать концентрацию лекарственного вещества в опухоли на высокой концентрации на протяжении от нескольких часов до нескольких недель [10, 39].

Литературные данные свидетельствуют о высокой эффективности ТАСЕ. Чувствительность метастазов колоректального рака к данному виду лечения составляет до 60–80 % [22]. Не исключена возможность выполнения повторных сеансов при выявлении рецидива. Несмотря на, казалось бы, минимальную инвазивность вмешательства,

данная процедура не лишена осложнений, которые встречаются в 5% случаев. Чаще всего описаны случаи развития некроза печени при использовании эмболизирующих микросфер. Также существует вероятность развития фульминантной печеночной недостаточности при химиоэмболизации опухолей больших размеров особенно на фоне цирроза печени. Стоит отметить и такое осложнение, как острый панкреатит либо панкреонекроз, развитие которого объясняется попаданием эмболизирующего агента в сосуды, питающие поджелудочную железу. 30-дневная летальность при изолированном применении локальной химиоэмболизации составляет 1–3% [30]. Несмотря на высокую эффективность данного вида регионарной химиотерапии и низкой летальности, важно упомянуть следующий факт. На практике при резектабельных опухолях печени никому не удалось улучшить отдаленные результаты путем применения не только ТАСЕ, но и системной химиотерапии. Поэтому сейчас можно утверждать, что при резектабельных опухолях эта процедура не показана ни путем интраартериального введения химиопрепаратов, ни при их системном применении, ни путем химиоэмболизации. Мало того, опубликованы данные о том, что после ТАСЕ сосудистого русла опухоли остающиеся жизнеспособные клетки приобретают повышенную агрессивность и могут способствовать возникновению внепеченочных метастазов (J. Huang et al., 2000).

Противопоказанием к вмешательству следует отнести недостаточность портального кровотока, билиарную гипертензию, объем опухолевого узла более 50% объема печени, сердечную, почечную и печеночную недостаточность класса В и С по Child-Pugh. И хотя, химиоэмболизация печеночных артерий многими специалистами считается одним из наиболее эффективных методов лечения метастатического рака печени, в ряде случаев гиповаскуляризация опухоли, большие её размеры, постэмболизационная деформация или облитерация печеночных артерий её повторное проведение становится проблематичным или вообще непозволенным [8, 38].

Существуют методики регионарной интрапортальной химиотерапии, подразумевающие введение препаратов в параумбиликальные вены после предварительного их бужирования. При этом ряд авторов отмечает наличие у них преимуществ по сравнению с системной химиотерапией, среди которых основными являются: повышение направленности воздействия и снижение общей реакции организма на хими-

отерапию, а следовательно, и повышение качества жизни больного. Однако данные методы лечения не получили широкого распространения в сравнении с ТАСЕ [22].

Радиоэмболизация применяется в клинической практике уже в течение 30 лет. Используются микросферы, содержащие изотоп иттрия 90, которые вводятся суперселективно в артериальные сосуды, питающие опухолевую ткань. Несмотря на удовлетворительную переносимость процедуры, отсутствие тяжелых осложнений, увеличение продолжительности жизни продемонстрировано не было. В связи с этим данная методика не получила широкого распространения в клинической практике [2, 16].

Локальные методы деструкции метастатических очагов печени. Несмотря на внушительный перечень достижений науки и техники, основы терапии в онкологии принципиально не изменились. Современные химиопрепараты, в том числе «таргетные», дают возможность в ряде случаев на определенном этапе контролировать динамику опухолевого роста. Однако в последующем и к этим препаратам возникает резистентность [27]. В таких ситуациях могут использоваться методы локальной деструкции опухоли при отсутствии противопоказаний [21].

Большинство методов локального лечения разработано применительно к печени, так как к этому органу существует относительно хороший доступ и он имеет выраженную резервную емкость. Если систематизировать все имеющиеся методы, то можно заключить, что они основываются преимущественно на трех принципах действия [24, 31]:

1. Индукция клеточно-опухолевого некроза: криодеструкция, высокочастотная термодеструкция, локальное введение этанола, микроволновая, ультразвуковая, лазерная технологии и радиотерапия.

2. Индукция клеточно-опухолевого апоптоза. К этому принципу действия относятся: внутриартериальная, внутрипортальная, внутриопухолевая, цитостатическая химиотерапия, цитокинные воздействия.

3. К нарушению васкуляризации опухоли приводят различные виды эмболизации сосудов.

Наиболее многообещающими в последние годы являются новые разработки в области термической деструкции опухолей посредством высокочастотных генераторов. Однако до сих пор остаются неясными технические аспекты и оптимальные параметры применения токов высокой частоты (интенсивность, продолжительность, крат-

ность воздействия), недостаточно изучены показания и противопоказания к методике, возможные осложнения в ходе операции, отдаленные результаты [9, 21].

Одним из наиболее широко обсуждаемых в последние 10 лет методов хирургического лечения является локальная деструкция. Ограничением для проведения локальной деструкции служит размер опухоли, который не должен превышать 3–5 см. Подкупает относительно малая частота осложнений – 10% при очень низкой летальности – 0,3%. Методами локальной деструкции являются:

- внутриопухолевое введение этанола (РЕИ);
- радиочастотная абляция (РЧА);
- микроволновая коагуляция;
- лазерная (гипертермическая)
- ультразвуковая – HIFU – абляция (гипертермическая)
- криодеструкция – (гипотермическая)

Криоабляция применяется для лечения опухолей печени, в том числе и метастатического поражения колоректальной этиологии, с 1963 г. Для проведения манипуляции используется криогенный материал (азот либо аргон), который по системе через криозонд, подведенный к опухоли, создает пониженную температуру (– 180–190 °С) [26].

Ультразвуковая – HIFU – абляция – это современная методика гипертермической деструкции тканей. Используется УЗ-энергия, которая сфокусирована в точке приложения на определенной глубине в паренхиме печени. При этом поверхностные и глубокие структуры остаются интактными. Безусловным преимуществом HIFU – абляции в сравнении с РЧА является ее неинвазивность [29]. В нашей стране наибольшим опытом в использовании данного метода обладает ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова».

РЧА – один из «молодых» методов воздействия на опухоль, который находит все более широкое применение в лечении метастатического поражения печени на фоне колоректального рака. За последние годы наблюдается повышенный интерес к данному виду лечения, о чем свидетельствует все большее количество публикаций как в отечественной, так и в зарубежной литературе. Метод радиочастотной термодеструкции впервые был применен для абляции опухолей печени. Первые экспериментальные работы были опубликованы в 80-х гг. прошлого века. В середине 90-х гг. в свет вышли результаты единичных клинических наблюдений [11, 21, 30].

Показания для проведения РЧА метастатических узлов колоректального рака во

время выполнения симультанных операций на сегодняшний день сформулированы достаточно четко [24]:

- узловой тип поражения;
- четкая визуализация опухоли при интраоперационном УЗИ;
- предшествующее радикальное хирургическое лечение первичной опухоли;
- отсутствие внепеченочных проявлений заболевания;
- наличие в печени 5 и менее опухолевых узлов, каждый из которых менее 4 см в диаметре (существуют и другие точки зрения);
- локальная опухолевая прогрессия после ранее проведенной процедуры;
- метастазы после ранее проведенной РЧА, резекции печени;
- возможность безопасного доступа к опухоли (расположение узлов не ближе 1 см от воротной либо печеночных вен, долевых желчных протоков).

Необходимо помнить, что чем меньше размер опухолевого узла, тем выше частота достижения полного некроза. Наилучшие результаты получены при абляции узлов до 2 см в диаметре, а резкое увеличение частоты рецидивов отмечено при опухолях больше 5 см. Тем не менее РЧА опухолей больших размеров (более 5 см) возможна при использовании специальных охлаждающих РЧ-электродов, способствующих снижению импеданса тканей и развитие коагуляционного некроза большего объема [30].

Разнообразие описанных способов, применяемых для лечения метастазов колоректального рака в печень, является доказательством того факта, что ни одна из методик изолированно не позволяет достичь максимальной эффективности воздействия на мts поражения печени. Различные виды лечения могут быть разделены на системную, регионарную химиотерапию и прямое деструктивное воздействие. Очевидное преимущество системной химиотерапии состоит в том, что лечению подвергается весь организм, так как метастатический рак – системная болезнь, болезнь иммунной системы [27, 37]. Перспективным представляется совместное использование методов локальной деструкции с неoadъювантной внутриартериальной химиоэмболизацией. Более того, крайне важна профилактика внутрипеченочных рецидивов у пациентов, перенесших РЧА и/или радикальную резекцию печени (в границах R0). Наличие недиагностированных микрометастазов доказывает высокий рецидив опухоли в течение 5 лет. Поэтому является целесообразным проведение как нео-, так и адъювантной ре-

гионарной и системной химиотерапии с использованием современных препаратов, в том числе и таргетных [32, 34].

Проведенный обзор по проблеме лечения метастазов колоректального рака в печени показывает возможность хирургического лечения этого контингента больных, с удовлетворительными результатами выживаемости. Однако многие вопросы хирургической тактики и комбинированного лечения остаются недостаточно изученными и дискуссионными, несмотря на большой мировой опыт лечения данного заболевания. Продолжаются дебаты относительно того, что должна ли первичная и вторичная опухоли удаляться одновременно или поэтапно. Неоднозначно отношение к прогностическому значению ряда факторов, влияющих на исход операции и продолжительность жизни. Наконец, остается нерешенной проблема предотвращения рецидивов после резекции печени и использования методов локальной деструкции. Все эти вопросы требуют дальнейшего изучения.

Список литературы

1. Вишневецкий В.А., Ефанов М.Г., Щеголев А.И. и др. Топографо-анатомическое обоснование атравматического экстрапаренхиматозного выделения гилссоновых ножек в воротах печени // *Анн. хир. гепатологии*. – 2008. – Т. 13, № 4. – С. 58–66.
2. Патютко Ю.И. Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени. – М.: Практ., 2005.
3. Adam R., de Haas R.J., Wicherts D.A., Aloia T.A., Delvart V., Azoulay D., Bismuth H., Castaing D. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? *J. Clin. Oncol.*, 2008 Aug 1; 26(22):3672–80.
4. Bartlett D.L., Libutti S.K., Figg W.D., Fraker D.L., Alexander H.R. Isolated hepatic perfusion for unresectable hepatic metastases from colorectal cancer. *Surgery*, 2001 Feb; 129(2):176–87.
5. Berg D.T., Lilienfeld C. Therapeutic options for treating advanced colorectal cancer. *Clin. J. Oncol. Nurs.*, 2000 Sep-Oct; 4(5):209–16.
6. Bismuth H., Adam R., Vibert E. Chemotherapy of liver metastasis from colorectal cancer. *Bull. Acad. Natl. Med.*, 2007 Nov; 191(8):1647–60; discussion 1660.
7. Carpizo D.R., Are C., Jarnagin W., Dematteo R., Fong Y., Gunen M., Blumgart L., D'Angelica M. Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single center. *Ann. Surg. Oncol.*, 2009 Aug; 16(8):2138–46.
8. Chun Y.S., Laurent A., Maru D., Vauthey J.N. Management of chemotherapy-associated hepatotoxicity in colorectal liver metastases. *Lancet Oncol.*, 2009 Mar; 10(3):278–86.
9. Cromheecke M., de Jong K.P., Hoekstra H.J. Current treatment for colorectal cancer metastatic to the liver. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 1999 Oct; 25(5):451–63.
10. Eyo E., Boleij A., Taylor R.R., Lewis A.L., Berger M.R. Chemoembolisation of rat colorectal liver metastases with drug eluting beads loaded with irinotecan or doxorubicin. *Clin. Exp. Metastasis*, 2008; 25(3):273–82.
11. Fahy B.N., Jarnagin W.R. Evolving techniques in the treatment of liver colorectal metastases: role of laparoscopy, radiofrequency ablation, microwave coagulation, hepatic arterial chemotherapy, indications and contraindications for resection, role of transplantation, and timing of chemotherapy. *Surg. Clin. North. Am.*, 2006 Aug; 86(4):1005–22.
12. Fiorentini G., Poddie D.B., Cantore M., Giovanis P., Guadagni S., De Giorgi U., Cariello A., Dazzi C., Turci D. Locoregional therapy for liver metastases from colorectal cancer: the possibilities of intraarterial chemotherapy, and new hepatic-directed modalities. *Hepatogastroenterology*. 2001 Mar-Apr; 48(38):305–12.
13. Fuks D., Cook M.C., Brühant O., Henegar A., Dumont F., Chatelain D., Yzet T., Mulieri G., Joly J.P., Nguyen-Khac E., Dupas J.L., Mauvais F., Verhaeghe P., Regimbeau J.M. Colorectal carcinoma with potentially resectable metastases: factors associated with the failure of curative schedule. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2008 Apr; 32(4):390–400.
14. Fusai G., Davidson B.R. Strategies to increase the resectability of liver metastases from colorectal cancer. *Dig. Surg.* 2003; 20(6):481–96.
15. Gao J.D., Shao Y.F., Wang X., Zhong Y.X., Chen Z.C. Surgical treatment for liver metastasis of colorectal cancer: a report of 59 cases. *Ai. Zheng.*, 2005 Jun; 24(6):704–6.
16. Halazun K.J., Aldoori A., Malik H.Z., Al-Mukhtar A., Prasad K.R., Toogood G.J., Lodge J.P. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 2008 Jan; 34(1):55–60.
17. Hamady Z.Z., Malik H.Z., Finch R., Adair R., Al-Mukhtar A., Prasad K.R., Toogood G.J., Lodge J.P. Hepatic resection for colorectal metastasis: impact of tumour size. *Ann Surg Oncol.* 2006 Nov; 13(11):1493–9.
18. Hidalgo O.F., Gil A.C., Campbell W., Hidalgo V., Santos M., Henríquez I., Martín S., Sureda M., Antón L.M. Intra-arterial chemotherapy, using the hepatic artery, in metastases of colorectal carcinoma. *Rev. Med. Univ. Navarra*, 1987 Jul-Sep; 31(3):169–76.
19. Ivanecz A., Potrc S., Horvat M., Jagric T., Gadzicjev E. The validity of clinical risk score for patients undergoing liver resection for colorectal metastases. *Hepatogastroenterology*, 2009 Sep-Oct; 56(94-95):1452–8.
20. Iwasaki A., Shirakusa T., Yamashita Y., Noritomi T., Maekawa T., Hamada T. Characteristic differences between patients who have undergone surgical treatment for lung metastasis or hepatic metastasis from colorectal cancer. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2005 Dec; 53(6):358–64.
21. Joosten J., Ruers T. Local radiofrequency ablation techniques for liver metastases of colorectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007 May; 62(2):153–63.
22. Korita P.V., Wakai T., Shirai Y., Sakata J., Takizawa K., Cruz P.V., Ajioka Y., Hatakeyama K. Intrahepatic lymphatic invasion independently predicts poor survival and recurrences after hepatectomy in patients with colorectal carcinoma liver metastases. *Ann Surg Oncol.* 2007 Dec; 14(12):3472–80.
23. Kumada T., Sone Y., Toyoda H., Kiriya S., Tanikawa M., Hisanaga Y., Kuzuya T., Nonogaki K., Shimizu J., Yamauti T., Kawase N. Hepatic arterial infusion chemotherapy for colorectal liver metastases. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2004 May; 31(5):700–5.
24. Lau T.N., Lo R.H., Tan B.S. Colorectal hepatic metastases: Role of radiofrequency ablation. *Ann Acad Med Singapore*. 2003 Mar; 32(2):212–8.
25. Laurent C., Sa Cunha A., Rullier E., Smith D., Rullier A., Saric J. Impact of microscopic hepatic lymph node involvement on survival after resection of colorectal liver metastasis. *J. Am. Coll. Surg.* 2004 Jun; 198(6):884–91.
26. Levitan N., Hughes K.S. Management of non-resectable liver metastases from colorectal cancer. *Oncology (Williston Park)*. 1990 Nov; 4(11):77–84; discussion 84, 89, 92.
27. Lise M., Mocellin S., Pilati P., Nitti D. Colorectal liver metastasis: towards the integration of conventional and molecularly targeted therapeutic approaches. *Front Biosci.* 2005 Sep 1; 10:3042–57.

28. Mann C.D., Metcalfe M.S., Leopardi L.N., Maddern G.J. The clinical risk score: emerging as a reliable preoperative prognostic index in hepatectomy for colorectal metastases. *Arch Surg.* 2004 Nov; 139(11):1168–72.
29. Mayo S.C., Pawlik T.M. Current management of colorectal hepatic metastasis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009 Apr; 3(2):131–44.
30. Meyers M.O., Sasson A.R., Sigurdson E.R. Locoregional strategies for colorectal hepatic metastases. *Clin Colorectal Cancer.* 2003 May; 3(1):34–44.
31. Muralidharan V., Christophi C. Interstitial laser thermotherapy in the treatment of colorectal liver metastases. *J. Surg. Oncol.* 2001 Jan; 76(1):73–81.
32. Nesbitt C., Glendinning R.J., Byrne C., Poston G.J. Factors that influence treatment strategies in advanced colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2007 Dec; 33 Suppl 2:S88–94.
33. Norero E., Jarufe N., Butte J.M., Norero B., Duarte I., Torres J., Pinedo G., Lypez F., Guerra J.F., Ibce L., Zciga A., Guzmón S., Martínez J. Outcome of surgical treatment of liver metastasis from colorectal cancer. *Rev Med Chil.* 2009 Apr; 137(4):487–96.
34. Parks R., Gonen M., Kemeny N., Jarnagin W., D'Angelica M., DeMatteo R., Garden O.J., Blumgart L.H., Fong Y. Adjuvant chemotherapy improves survival after resection of hepatic colorectal metastases: analysis of data from two continents. *J Am Coll Surg.* 2007 May; 204(5):753–61; discussion 761–3.
35. Sakamoto Y., Yamamoto Y., Kosuge T. et al. Extended left hepatectomy by severing all major hepatic veins with reconstruction of right hepatic vein // *Surg. Today.* 2004; 34 (5). P. 482–484.
36. Sasaki A., Iwashita Y., Shibata K., Matsumoto T., Ohta M., Kitano S. Analysis of preoperative prognostic factors for long-term survival after hepatic resection of liver metastasis of colorectal carcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2005 Mar; 9(3):374–80.
37. Scoggins C.R., Campbell M.L., Landry C.S., Slomiany B.A., Woodall C.E., McMasters K.M., Martin R.C. Preoperative chemotherapy does not increase morbidity or mortality of hepatic resection for colorectal cancer metastases. *Ann Surg Oncol.* 2009 Jan; 16(1):35–41.
38. Wallace S., Carrasco C.H., Charnsangavej C., Richli W.R., Wright K., Gianturco C. Hepatic artery infusion and chemoembolization in the management of liver metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1990 Jun-Jul; 13(3):153–60.
39. Zeh H.J. 3rd, Brown C.K., Holtzman M.P., Egorin M.J., Holleran J.L., Potter D.M., Bartlett D.L. A phase I study of hyperthermic isolated hepatic perfusion with oxaliplatin in the treatment of unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2009 Feb; 16(2):385–94.
7. Carpizo D.R., Are C., Jarnagin W., Dematteo R., Fong Y., Gonen M., Blumgart L., D'Angelica M. Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single center. *Ann. Surg. Oncol.*, 2009 Aug; 16(8):2138–46.
8. Chun Y.S., Laurent A., Maru D., Vauthey J.N. Management of chemotherapy-associated hepatotoxicity in colorectal liver metastases. *Lancet Oncol.*, 2009 Mar; 10(3):278–86.
9. Cromheecke M., de Jong K.P., Hoekstra H.J. Current treatment for colorectal cancer metastatic to the liver. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 1999 Oct; 25(5):451–63.
10. Eyo E., Boleij A., Taylor R.R., Lewis A.L., Berger M.R. Chemoembolisation of rat colorectal liver metastases with drug eluting beads loaded with irinotecan or doxorubicin. *Clin. Exp. Metastasis*, 2008; 25(3):273–82.
11. Fahy B.N., Jarnagin W.R. Evolving techniques in the treatment of liver colorectal metastases: role of laparoscopy, radiofrequency ablation, microwave coagulation, hepatic arterial chemotherapy, indications and contraindications for resection, role of transplantation, and timing of chemotherapy. *Surg. Clin. North. Am.*, 2006 Aug; 86(4):1005–22.
12. Fiorentini G., Poddie D.B., Cantore M., Giovanis P., Guadagni S., De Giorgi U., Cariello A., Dazzi C., Turci D. Locoregional therapy for liver metastases from colorectal cancer: the possibilities of intraarterial chemotherapy, and new hepatic-directed modalities. *Hepatogastroenterology.* 2001 Mar-Apr; 48(38):305–12.
13. Fuks D., Cook M.C., Brühant O., Henegar A., Dumont F., Chatelain D., Yzet T., Mulieri G., Joly J.P., Nguyen-Khac E., Dupas J.L., Mauvais F., Verhaeghe P., Regimbeau J.M. Colorectal carcinoma with potentially resectable metastases: factors associated with the failure of curative schedule. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2008 Apr; 32(4):390–400.
14. Fusai G., Davidson B.R. Strategies to increase the resectability of liver metastases from colorectal cancer. *Dig. Surg.* 2003; 20(6):481–96.
15. Gao J.D., Shao Y.F., Wang X., Zhong Y.X., Chen Z.C. Surgical treatment for liver metastasis of colorectal cancer: a report of 59 cases. *Ai. Zhong.*, 2005 Jun; 24(6):704–6.
16. Halazun K.J., Aldoori A., Malik H.Z., Al-Mukhtar A., Prasad K.R., Toogood G.J., Lodge J.P. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 2008 Jan; 34(1):55–60.
17. Hamady Z.Z., Malik H.Z., Finch R., Adair R., Al-Mukhtar A., Prasad K.R., Toogood G.J., Lodge J.P. Hepatic resection for colorectal metastasis: impact of tumour size. *Ann Surg Oncol.* 2006 Nov; 13(11):1493–9.
18. Hidalgo O.F., Gil A.C., Campbell W., Hidalgo V., Santos M., Henríquez I., Martín S., Sureda M., Antón L.M. Intra-arterial chemotherapy, using the hepatic artery, in metastases of colorectal carcinoma. *Rev. Med. Univ. Navarra.*, 1987 Jul-Sep; 31(3):169–76.
19. Ivanecz A., Potrc S., Horvat M., Jagric T., Gadzije V. The validity of clinical risk score for patients undergoing liver resection for colorectal metastases. *Hepatogastroenterology*, 2009 Sep-Oct; 56(94-95):1452–8.
20. Iwasaki A., Shirakusa T., Yamashita Y., Noritomi T., Maekawa T., Hamada T. Characteristic differences between patients who have undergone surgical treatment for lung metastasis or hepatic metastasis from colorectal cancer. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2005 Dec; 53(6):358–64.
21. Joosten J., Ruers T. Local radiofrequency ablation techniques for liver metastases of colorectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007 May; 62(2):153–63.
22. Korita P.V., Wakai T., Shirai Y., Sakata J., Takizawa K., Cruz P.V., Ajioka Y., Hatakeyama K. Intrahepatic lymphatic invasion independently predicts poor survival and recurrences after hepatectomy in patients with colorectal carcinoma liver metastases. *Ann Surg Oncol.* 2007 Dec; 14(12):3472–80.
23. Kumada T., Sone Y., Toyoda H., Kiriya S., Tanikawa M., Hisanaga Y., Kuzuya T., Nonogaki K., Shimizu J.,

References

1. Vishnevskij V.A., Efanov M.G., Shhegolev A.I., i dr. Topografo-anatomicheskoe obosnovanie atravmaticheskogo jekstraparenhimatoznogo vydelenija glissonovyh nozhek v vorotah pecheni // *Ann. hir. gepatologii.* 2008. T. 13, no. 4. pp. 58–66.
2. Patjutko Ju.I. *Hirurgicalcheskoe lechenie zlokachestvennyh opuholej pecheni.* M.: Prakt., 2005.
3. Adam R., de Haas R.J., Wicherts D.A., Aloia T.A., Delvart V., Azoulay D., Bismuth H., Castaing D. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? *J. Clin. Oncol.*, 2008 Aug 1; 26(22):3672–80.
4. Bartlett D.L., Libutti S.K., Figg W.D., Fraker D.L., Alexander H.R. Isolated hepatic perfusion for unresectable hepatic metastases from colorectal cancer. *Surgery*, 2001 Feb; 129(2):176–87.
5. Berg D.T., Lilienfeld C. Therapeutic options for treating advanced colorectal cancer. *Clin. J. Oncol. Nurs.*, 2000 Sep-Oct; 4(5):209–16.
6. Bismuth H., Adam R., Vibert E. Chemotherapy of liver metastasis from colorectal cancer. *Bull Acad. Natl. Med.*, 2007 Nov; 191(8):1647–60; discussion 1660.

Yamauti T., Kawase N. Hepatic arterial infusion chemotherapy for colorectal liver metastases. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2004 May;31(5):700–5.

24. Lau T.N., Lo R.H., Tan B.S. Colorectal hepatic metastases: Role of radiofrequency ablation. *Ann Acad Med Singapore*. 2003 Mar;32(2):212–8.

25. Laurent C., Sa Cunha A., Rullier E., Smith D., Rullier A., Saric J. Impact of microscopic hepatic lymph node involvement on survival after resection of colorectal liver metastasis. *J. Am. Coll. Surg.* 2004 Jun; 198(6):884–91.

26. Levitan N., Hughes K.S. Management of non-resectable liver metastases from colorectal cancer. *Oncology (Williston Park)*. 1990 Nov;4(11):77–84; discussion 84, 89, 92.

27. Lise M., Mocellin S., Pilati P., Nitti D. Colorectal liver metastasis: towards the integration of conventional and molecularly targeted therapeutic approaches. *Front Biosci.* 2005 Sep 1; 10:3042–57.

28. Mann C.D., Metcalfe M.S., Leopardi L.N., Maddern G.J. The clinical risk score: emerging as a reliable preoperative prognostic index in hepatectomy for colorectal metastases. *Arch Surg.* 2004 Nov; 139(11):1168–72.

29. Mayo S.C., Pawlik T.M. Current management of colorectal hepatic metastasis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009 Apr; 3(2):131–44.

30. Meyers M.O., Sasson A.R., Sigurdson E.R. Locoregional strategies for colorectal hepatic metastases. *Clin Colorectal Cancer*. 2003 May; 3(1):34–44.

31. Muralidharan V., Christophi C. Interstitial laser therapy in the treatment of colorectal liver metastases. *J. Surg. Oncol.* 2001 Jan; 76(1):73–81.

32. Nesbitt C., Glendinning R.J., Byrne C., Poston G.J. Factors that influence treatment strategies in advanced colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2007 Dec;33 Suppl 2:S88–94.

33. Norero E., Jarufe N., Butte J.M., Norero B., Duarte I., Torres J., Pinedo G., Lypez F., Guerra J.F., Ibce L., Zciga A., Guzmán S., Martínez J. Outcome of surgical treatment of liver metastasis from colorectal cancer. *Rev Med Chil*. 2009 Apr; 137(4):487–96.

34. Parks R., Gonen M., Kemeny N., Jarnagin W., D'Angelica M., DeMatteo R., Garden O.J., Blumgart L.H., Fong Y. Adjuvant chemotherapy improves survival after resection of hepatic colorectal metastases: analysis of data from two continents. *J Am Coll Surg*. 2007 May; 204(5):753–61; discussion 761–3.

35. Sakamoto Y., Yamamoto Y., Kosuge T. et al. Extended left hepatectomy by severing all major hepatic veins with reconstruction of right hepatic vein // *Surg. Today*. 2004; 34 (5). P. 482–484.

36. Sasaki A., Iwashita Y., Shibata K., Matsumoto T., Ohta M., Kitano S. Analysis of preoperative prognostic factors for long-term survival after hepatic resection of liver metastasis of colorectal carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2005 Mar; 9(3):374–80.

37. Scoggins C.R., Campbell M.L., Landry C.S., Slomiany B.A., Woodall C.E., McMasters K.M., Martin R.C. Preoperative chemotherapy does not increase morbidity or mortality of hepatic resection for colorectal cancer metastases. *Ann Surg Oncol*. 2009 Jan; 16(1):35–41.

38. Wallace S., Carrasco C.H., Charnsangavej C., Richli W.R., Wright K., Gianturco C. Hepatic artery infusion and chemoembolization in the management of liver metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1990 Jun-Jul; 13(3):153–60.

39. Zeh H.J. 3rd, Brown C.K., Holtzman M.P., Egorin M.J., Holleran J.L., Potter D.M., Bartlett D.L. A phase I study of hyperthermic isolated hepatic perfusion with oxaliplatin in the treatment of unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2009 Feb; 16(2):385–94.

Рецензенты:

Перескоков С.В., д.м.н., доцент, заведующий хирургическим отделением, ГБОУ ВПО «РостГМУ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону;

Сапронова Н.Г., д.м.н., доцент кафедры хирургических болезней № 1, ГБОУ ВПО «РостГМУ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.