

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РЕНТГЕНОРАДИОЛОГИИ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

*На правах рукописи*

**БАЛИЕВ ЗАУР ЭМИРОВИЧ**

**РОЛЬ И МЕСТО ПАРЕНХИМОСБЕРЕГАЮЩИХ РЕЗЕКЦИЙ В  
ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ  
НОВООБРАЗОВАНИЙ ПЕЧЕНИ**

**3.1.6. Онкология, лучевая терапия**

**Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Ахаладзе Гурам Германович**

**Москва – 2026**

# ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>5</b>
<b>ГЛАВА 1. ПАРЕНХИМОСБЕРЕГАЮЩИЕ РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....</b>	<b>11</b>
1.1. Статистика злокачественных новообразований печени .....	11
1.1.1. Первичные злокачественные новообразования печени .....	11
1.1.2. Метастатический колоректальный рак. ....	12
1.2. Подходы к хирургическому лечению злокачественных новообразований печени .....	13
1.2.1 Анатомические резекции печени.....	13
1.2.2. Паренхимосберегающие резекции.....	15
1.2.2.1.Физиологические предпосылки .....	15
1.2.2.2.Послеоперационная печеночная недостаточность и функциональный резерв печени. ....	15
1.3. Паренхимосберегающий подход при метастазах колоректального рака в печени .....	18
1.4. Паренхимосберегающий подход при первичных опухолях печени .....	20
1.5. Особенности методики выполнения паренхимосберегающих резекций.....	22
1.6. Роль химиотерапии в лечении злокачественных новообразований печени.....	24
1.7. Резектабельность опухолей печени.....	27
1.8. Лапароскопические паренхимосберегающие резекции печени. ....	30
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>33</b>
2.1. Характеристика паренхимосберегающих резекций .....	35
2.1.1. Подгруппа метастазов колоректального рака в печени.....	35
2.1.2. Подгруппа гепатоцеллюлярного рака .....	36
2.1.3. Подгруппа внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака.....	36
2.2. Характеристика анатомических резекций печени .....	37
2.2.1. Подгруппа метастазов колоректального рака в печени.....	37
2.2.2. Подгруппа гепатоцеллюлярного рака .....	38
2.2.3. Подгруппа внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака .....	38
2.3. Методика выполнения паренхимосберегающих резекций .....	39
2.4. Оценка поражения печени на фоне предоперационной химиотерапии. ....	41
2.5. Статистический анализ .....	42
<b>ГЛАВА 3. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА РЕЗЕКЦИИ .....</b>	<b>45</b>
3.1. Характеристика групп сравнения.....	45

<b>3.2. Оценка непосредственных результатов паренхимасберегающих и анатомических резекций при метастазах колоректального рака в печени .....</b>	<b>50</b>
<b>3.3 Анализ отдаленных результатов паренхимосберегающих и анатомических резекций в первичной выборке.....</b>	<b>53</b>
<b>3.4. Типы паренхимосберегающих резекций .....</b>	<b>59</b>
<b>ГЛАВА 4. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ НА НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПАРЕНХИМОСБЕРЕГАЮЩИХ РЕЗЕКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ .....</b>	<b>63</b>
<b>4.1. Характеристика групп сравнения.....</b>	<b>63</b>
<b>4.2. Непосредственные результаты резекций печени в зависимости от применения предоперационной химиотерапии.....</b>	<b>65</b>
<b>ГЛАВА 5. СРАВНЕНИЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ И ОТКРЫТЫХ ПАРЕНХИМОСБЕРЕГАЮЩИХ РЕЗЕКЦИЙ ПРИ МЕТАСТАЗАХ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ .....</b>	<b>69</b>
<b>5.1. Характеристика групп сравнения.....</b>	<b>69</b>
<b>5.2. Анализ непосредственных результатов при лапароскопических и открытых паренхимосберегающих резекций печени.....</b>	<b>71</b>
<b>5.3. Анализ отдаленных результатов лапароскопических и открытых паренхимосберегающих резекций при метастазах колоректального рака в печени. ....</b>	<b>77</b>
<b>ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ АНАТОМИЧЕСКИХ И ПАРЕНХИМОСБЕРЕГАЮЩИХ РЕЗЕКЦИЙ ПРИ ПЕРВИЧНЫХ ОПУХОЛЯХ ПЕЧЕНИ.....</b>	<b>83</b>
<b>6.1. Сравнение результатов анатомических и паренхимосберегающих резекций при гепатоцеллюлярном раке.....</b>	<b>84</b>
<b>6.1.1. Характеристика групп сравнения.....</b>	<b>84</b>
<b>6.1.2. Сравнение непосредственных результатов анатомических и паренхимосберегающих резекций при гепатоцеллюлярном раке.....</b>	<b>85</b>
<b>6.1.3. Сравнение отдаленных результатов анатомических и паренхимосберегающих резекций при гепатоцеллюлярном раке.....</b>	<b>86</b>
<b>6.2. Сравнение анатомических и паренхимосберегающих резекций при внутрипеченочном холангиоцеллюлярном раке. ....</b>	<b>89</b>
<b>6.2.1. Характеристика групп сравнения.....</b>	<b>89</b>
<b>6.2.2. Сравнение непосредственных результатов в группе внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака. ....</b>	<b>90</b>
<b>6.2.3. Сравнение отдаленных результатов паренхимосберегающих и анатомических резекций печени. ....</b>	<b>92</b>
<b>ГЛАВА 7. СРАВНЕНИЕ АНАТОМИЧЕСКИХ И ПАРЕНХИМОСБЕРЕГАЮЩИХ РЕЗЕКЦИЙ ПРИ МЕТАСТАЗАХ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ: МЕТААНАЛИЗ. ....</b>	<b>95</b>
<b>7.1. Методология метаанализа.....</b>	<b>95</b>
<b>7.2. Предоперационные данные.....</b>	<b>99</b>
<b>7.3. Сравнение непосредственных результатов паренхимосберегающих и анатомических резекций печени .....</b>	<b>104</b>

<b>7.4. Сравнение отдаленных результатов паренхимосберегающих и анатомических резекций печени .....</b>	109
<b>7.5. Выводы по результатам метаанализа.....</b>	111
<b>КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ №1 .....</b>	112
<b>КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ №2 .....</b>	113
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	116
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	127
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....</b>	129
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	130
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	131
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ .....</b>	151

## **ВВЕДЕНИЕ**

По состоянию на 2024 год злокачественные опухоли печени составляют 2,1% в структуре онкологических заболеваний. За последние десятилетия отмечен значительный рост заболеваемости: число случаев гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) с 1990 года увеличилось более чем на 70%, а внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака (ХЦР) с 2001 года — более чем на 140% [1,2]. Согласно прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2040 году заболеваемость колоректальным раком возрастёт на 63%, а число умерших от него достигнет 1,6 млн человек. В ходе развития болезни более чем у половины подобных пациентов развивается метастатическое поражение печени [3]. При этом хирургическое лечение опухолей печени является неотъемлемым компонентом комплексного подхода.

В арсенале средств современного хирурга-гепатолога имеется широкий выбор различных методик выполнения резекций печени, что в клинически сложных ситуациях дает возможность выбора и одновременно заставляет принимать крайне сложные решения, зависящие от большого количества различных факторов. Поэтому, выбор метода хирургического вмешательства был и остается дилеммой. С появлением более действенных схем химиотерапии и изменением представлений об эффективности операций возникли новые тенденции в развитии хирургии, в частности — стремление к органосохраняющим операциям. Именно в этом контексте проводилась разработка методики паренхимосберегающих резекций печени. Сравнение анатомических и паренхимосберегающих резекций остается недостаточно изученной темой. В русскоязычной литературе встречаются единичные публикации, с анализом непосредственных и отдаленных результатов данных методик.

Неотъемлемой частью лечения злокачественных новообразований печени является химиотерапия. В неоадьювантном режиме она позволяет уменьшить размеры очагов и увеличить частоту радикальных резекций. Однако влияние химиотерапии на непосредственные результаты резекций печени остаётся неоднозначным. Ряд исследований указывает на рост частоты осложнений вследствие токсического повреждения паренхимы печени, тогда как другие научные работы демонстрируют приемлемый уровень безопасности[4–6].

Лапароскопические резекции печени прочно заняли свое место в хирургической практике и считаются безопасными при злокачественных новообразованиях. По сравнению с открытым доступом лапароскопические резекции характеризуются меньшей кровопотерей, сокращением сроков госпитализации и сопоставимыми онкологическими результатами. Однако, данный подход при паренхимосберегающих резекциях остается недостаточно изученным из-за особенностей выполнения паренхимосберегающих резекций и их технической сложности[5,7,8].

Таким образом, сравнение непосредственных и отдаленных результатов анатомических и паренхимосберегающих резекций, их анализ в контексте применения химиотерапии и лапароскопического доступа являются актуальными проблемами, требующими решения.

### **Цель исследования**

Улучшить ближайшие результаты хирургического лечения опухолей печени с сохранением удовлетворительных онкологических результатов.

### **Задачи исследования**

1. Сравнить непосредственные и отдаленные результаты паренхимосберегающих и анатомических резекций печени при метастазах колоректального рака.

2. Определить влияние повреждения печеночной паренхимы на фоне предоперационной химиотерапии на непосредственные результаты паренхимосберегающих резекций печени при метастазах колоректального рака.
3. Сравнить непосредственные и отдаленные результаты лапароскопических и открытых паренхимосберегающих резекций при метастазах колоректального рака в печени.
4. Провести сравнительную оценку непосредственных и отдаленных результатов паренхимосберегающих и анатомических резекций при первичных опухолях печени.

### **Научная новизна**

Получены оригинальные результаты, свидетельствующие о том, что у пациентов с метастазами колоректального рака в печени и первичными опухолями печени паренхимосберегающие резекции обеспечивают лучшие непосредственные результаты хирургического лечения по сравнению с анатомическими резекциями. При этом отдаленные результаты лечения в обеих группах остаются сопоставимыми.

Проведенный анализ влияния предоперационной химиотерапии на непосредственные результаты паренхимосберегающих резекций при метастазах колоректального рака в печени показал, что предоперационная химиотерапия увеличивает частоту и вероятность развития послеоперационных осложнений при паренхимосберегающих резекциях печени.

Продемонстрировано, что лапароскопический доступ при паренхимосберегающих резекциях печени не ухудшает непосредственные и отдаленные результаты. Однако, ввиду особенностей техники выполнения лапароскопической паренхимосберегающей резекции печени необходимо проводить тщательный отбор пациентов для данных операций с учетом

особенностей клинической картины и характера метастатического поражения печени.

### **Теоретическая и практическая значимость**

На основании проведенного нами комплексного анализа методов хирургического лечения пациентов с метастазами колоректального рака в печени и первичными опухолями печени доказана сопоставимость отдаленных результатов паренхимосберегающих резекций при лучших непосредственных результатах. Данные результаты будут использованы с целью улучшения непосредственных результатов хирургического этапа лечения, что в свою очередь позволит пациентам быстрее приступить к курсу адъюvantной химиотерапии.

Показано отрицательное влияние предоперационной химиотерапии на непосредственные результаты паренхимосберегающих резекций печени: применение предоперационной химиотерапии увеличивает вероятность послеоперационных осложнений. С учетом полученных результатов может определяться предоперационная тактика химиотерапевтического лечения пациентов с учетом особенностей предоперационной картины опухолевого поражения.

Проведенный анализ результатов лапароскопических паренхимосберегающих резекций показал эффективность данной методики как в отношении непосредственных, так и в отношении отдаленных результатов. Однако, было установлено, что лапароскопическая паренхимосберегающая резекция имеет определенные ограничения при множественном билобарном поражении печени. Таким образом, выбор доступа при паренхимосберегающих резекция должна определяться с учетом особенностей опухолевой нагрузки и особенностей предоперационной картины опухолевого поражения.

## **Положения, выносимые на защиту**

1. Применение паренхимобсргеающих резекций печени при метастазах колоректального рака и первичных опухолях позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений, не ухудшая онкологические результаты лечения.
2. Применение предоперационной химиотерапии при метастазах колоректального рака в печени увеличивает вероятность послеоперационных осложнений при паренхимосберегающих резекциях печени.
3. Лапароскопический доступ не ухудшает непосредственные и отдаленные результаты лечения при паренхимосберегающих резекциях у пациентов с первичными опухолями печени и метастазами колоректального рака в печени.

## **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования были внедрены в практическую работу отделения хирургических методов лечения и противоопухолевой лекарственной терапии абдоминальной онкологии с койками абдоминальной хирургии ФГБУ «Российского Научного Центра Рентгенорадиологии» Минздрава России.

## **Апробация результатов работы**

Основные положения диссертации были доложены:

- на XXXI Международном конгрессе ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии» 28 ноября 2024 года, г. Казань.
- на форуме «Иновации в хирургии, онкохирургии и трансплантологии» 19 декабря 2024 года, г. Москва.

- на VIII Всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорадиология, лучевая диагностика и терапия» 14 февраля 2025 года, г. Москва.
- на XXXII Международном конгрессе ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии» 24 – 26 сентября 2025 года, город Санкт-Петербург.
- на XVI съезде хирургов России 21 – 23 октября 2025 года.

Апробация результатов диссертационной работы состоялась 27 ноября 2025 года на совместном заседании научно-практической конференции и совета по аprobации диссертационных работ в ФГБУ «Российский Научный Центр Рентгенорадиологии» Минздрава России. Работа рекомендована к официальной защите.

### **Публикации**

По теме диссертационной работы опубликовано 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 151 страницах печатного текста, состоит из 7 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает в себя 147 источников. В структуре диссертационной работы представлены 31 таблица, 9 рисунков, 18 блогограмм, 12 графиков, 18 диаграмм рассеяния, 2 клинических наблюдения и одно приложение.

# **ГЛАВА 1. ПАРЕНХИМОСБЕРЕГАЮЩИЕ РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

## **1.1. Статистика злокачественных новообразований печени**

### **1.1.1. Первичные злокачественные новообразования печени**

По состоянию на 2024 год в структуре онкологических заболеваний злокачественные новообразования печени составляют 2,1%. За последние 10 лет отмечается выраженная тенденция увеличения численности первичных злокачественных новообразований печени как у женщин, так и у мужчин. Прирост выявленных злокачественных новообразований печени составляет 49,52 % [9].

На момент установления диагноза значительная часть пациентов с первичными злокачественными опухолями печени уже имеют IV стадию заболевания. В ряде регионов России, по данным 2023 года, отдалённые метастазы выявлялись у 87% пациентов с первичными опухолями печени.

Основными морфологическими формами первичного рака печени, встречающимися у взрослых людей, являются ГЦР и ХЦР. Этиология, патогенез и молекулярные особенности этих опухолей различны, что значительно сказывается на выборе тактики ведения пациентов.

ГЦР является 7-м по распространенности во всем мире злокачественным новообразованием. Даже при условии улучшения методов лечения, ожидаемая 5-летняя выживаемость составляет менее 20%. Поздние стадии опухолевого процесса ассоциированы с более неблагоприятными прогнозами: пациенты со стадией B согласно BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) имеют среднюю выживаемость около 21,8 месяца, в то время как пациенты со стадией C – менее 6,6 месяцев. [10,11]

Около 3-5% всех опухолей органов пищеварения приходится на опухоли желчных протоков. Внутрипеченочный ХЦР обладает крайне неблагоприятным онкологическим прогнозом: пятилетняя выживаемость

колеблется в пределах от 9% до 15%. При отдаленных метастазах 5-летняя выживаемость снижается до уровня менее 2%. [12,13]. Неблагоприятный прогноз при внутрипеченочном ХЦР во многом связан с бессимптомным течением опухолевого процесса: часто опухоль является случайной находкой без сопутствующей клинической картины и выявляется на поздних стадиях.

### **1.1.2. Метастатический колоректальный рак.**

По данным мировых исследований по состоянию на 2022 год, рак ободочной кишки у мужчин встречается в 7,0% случаев, рак прямой кишки — в 5,8%; у женщин эти показатели составляют 7,2% и 4,4% соответственно. У 50–55% пациентов при первичном обращении заболевание диагностируется на поздних стадиях (III–IV стадия) [9]. На момент постановки диагноза отдалённые метастазы выявляются примерно у 30% больных, а ещё у 20–30% пациентов метастатическое поражение развивается в процессе лечения [14].

Метастатическое поражение печени занимает лидирующее место среди локализации метастазов колоректального рака при прогрессировании опухолевого процесса, достигая, по некоторым данным, 70%. Для значимой части пациентов с метастатическим колоректальным раком характерно полиорганное поражение [15].

При метастазах колоректального рака в печени продолжительность жизни определяется прогрессией метастатического процесса, а не первичной опухолью. Существенное влияние на лечение данной группы пациентов играет количество метастазов на момент постановки диагноза: прогноз у пациентов с солитарным метастазом лучше, чем у пациентов с множественными метастазами [16–18].

## **1.2. Подходы к хирургическому лечению злокачественных новообразований печени**

### **1.2.1 Анатомические резекции печени**

Анатомическая резекция представляет собой стандартный метод хирургического лечения опухолей печени, при котором резекция проводится в пределах анатомической единицы (доля, сектор или сегмент) с обработкой и пересечением соответствующей сосудисто – секреторной ножки.

Фундамент для выполнения анатомических резекций был заложен еще в 17 веке. F. Glisson был первым автором, который детально описал капсулу и анатомию сосудистых структур печени [19]. Немаловажную роль в развитии представления об анатомических резекциях печени сыграли классические работы J. Cantlie и H. Rex, которые описали наличие четкого разграничения при долевой атрофии печени, по линии, которая впоследствии получила название линии Rex – Cantlie [20].

Формирование в сознании современного хирурга представления об анатомической резекции печени невозможно представить себе без монументальных работ C. Couinaud, который в 1954 и 1957 годах описал структуру печени на основании “функционально независимых” секторов с сегментами, каждый из которых имеет собственную портальную ножку. Именно Couinaud разработал терминологию с делением резекций на анатомические и атипичные, которая долго время была принята при описании резекций печени. Из-за недостаточной технической базы на тот момент основной проблемой при резекциях печени была кровопотеря. В своих научных трудах автор описывал атипичную резекцию, как метод, при котором контроль кровотечения достигается “грубыми” и неэффективными способами. По мнению автора, в противовес атипичным резекциям, при анатомических резекциях, контроль кровопотери достигался более эффективными методами: за счет лигирования и пересечения сосудисто-секреторных ножек [19].

Необходимость контроля кровопотери и поиск методов её уменьшения привел исследователей к идеи предварительной изоляции сосудисто-секреторных ножек, с последующим их пересечением и лигированием. В своем труде Tung одним из первых описал методику выделения сосудисто-секреторных ножек с последующей их изоляцией [21]. Схожую, так называемую «пальцевую» методику, при которой в воротах печени проводилось выделение сосудисто-секреторной ножки, описывали Гальперин и Карагулян [22]. Именно эти исследования заложили основу для современной концепции Глиссонового подхода, в основе которого лежат ранний доступ к сосудисто-секреторной ножке и ее изоляция без пересечения паренхимы печени [23].

С течением времени представление об анатомических резекциях претерпело определенные изменения. Согласно Брисбенской Анатомической Классификации (2000 год) минимальной анатомической единицей считался сегмент печени [24]. Однако, в 2021 году был представлен экспертный консенсус, согласно которому, минимальной анатомической единицей является коническая единица – участок печени, снабжаемый Глиссоновой ножкой 3 и более порядка. Коническая единица представляет собой участок ткани печени в структуре сегмента, а иногда и на границе двух сегментов. Выполнение резекций в пределах конических единиц кардинально меняет представление об анатомических резекциях [23,24].

Анатомические резекции печени предполагают удаление значительного объёма функционирующей паренхимы в пределах соответствующего сегмента или доли, независимо от размеров опухолевого узла. Считается, что такой подход обеспечивает удаление не только первичного очага, но и питающих его сосудов и возможных микрометастазов, что теоретически снижает риск локального рецидива и прогрессирования заболевания. Данный эффект рассматривают как один из ключевых критериев онкологической обоснованности метода [25].

## **1.2.2. Паренхимосберегающие резекции.**

### **1.2.2.1. Физиологические предпосылки**

Печень является важным метаболическим органом, который регулирует энергетический обмен в организме. Она играет роль связующего звена, обеспечивая метаболическое взаимодействие с различными тканями [26]. Кроме того, печень играет важную роль в обеспечении организма энергией в стрессовых ситуациях и, при необходимости, снабжает энергией другие органы [27].

Хирургическое вмешательство на печени представляет собой выраженный стрессовый фактор, сопровождающийся изменениями метаболических процессов. Интенсивность регенеративного ответа и степень печёночной дисфункции напрямую зависят от объёма удалённой паренхимы, при этом масштаб энергетических нарушений пропорционален величине резекции [28,29]. После операции, для поддержания функционального равновесия, оставшиеся клетки должны компенсировать базовые потребности организма, при этом их метаболическая нагрузка возрастает пропорционально числу утраченных клеток. В послеоперационном периоде печёночный остаток обеспечивает энергией не только организм в целом, но и процессы собственной регенерации [30]. В экспериментальном исследовании Mann et al. показано, что после резекции печени потребность в энергии значительно возрастает вследствие активации острой воспалительной реакции. Функциональные возможности оставшейся ткани не всегда достаточны для удовлетворения возросших потребностей организма [31].

### **1.2.2.2. Послеоперационная печеночная недостаточность и функциональный резерв печени.**

Парадигма определения эффективности операций при паренхимосберегающих резекциях сместились от достижения максимальной аблостиности к сохранению адекватного печеночного резерва. В раннем

послеоперационном периоде недостаточный функциональный резерв печеночной ткани приводит к острой послеоперационной печеночной недостаточности (ОППН). В 2011 году международной группой по изучению хирургии печени (International Study Group of Liver Surgery — ISGLS) было сформулировано определение ОППН, согласно которому, ОППН — это приобретенное после операции ухудшение способности печени (у пациентов с нормальной или нарушенной функцией печени) поддерживать синтетическую, экскреторную и детоксикационные функции, характеризующиеся повышением МНО (или необходимостью введения факторов свертывания для поддержания МНО), гипербилирубинемией на 5-е сутки после операции [32]. Частота возникновения ОППН колеблется в диапазоне от 1 до 59% по данным разных авторов [32]. К значимым интраоперационным факторам риска развития ОППН относятся [33]:

- объем кровопотери более 1200 мл;
- массивная гемотрансфузия;
- резекция более 50% объема печени;
- длительность операции более 240 минут;
- длительное применение приема Прингла;
- объем печеночного остатка менее 25%.

Все указанные факторы в большей степени характерны для анатомических резекций.

Малый объем печеночного остатка является значимым фактором, влияющим не только на развитие ОППН, но и на отдаленные результаты хирургического лечения. Пациенты с компрометированной печеночной функцией не способны переносить множественные курсы адьюvantной химиотерапии, а повторные резекции печени при внутрипеченочном прогрессировании представляют собой крайне тяжелую проблему.

С целью увеличения объёма остаточной паренхимы и снижения риска развития острой печёночной недостаточности были разработаны методы, объединённые понятием «регенеративная хирургия». Их принцип заключается в поэтапном подходе: на первом этапе индуцируется викарная гипертрофия печени, после чего выполняется резекция. В зависимости от клинической ситуации варьирует оптимальный объём печёночного остатка. У пациентов с хроническими заболеваниями печени этот показатель остаётся предметом дискуссий [34,35]. Согласно современным данным, безопасный объём печеночного остатка у больных с холестазом, стеатозом легкой степени или циррозом класса А по Чайлд–Пью составляет 30–40%. У некоторых пациентов допустимо удаление более 50% паренхимы, однако это сопряжено с высоким риском развития печёночной недостаточности. При циррозе классов В и С даже минимальная резекция способна привести к тяжёлой декомпенсации [34,36,37]. У больных, получавших множественные курсы предоперационной химиотерапии, большинство авторов считают достаточным объём остатка около 30% для проведения безопасной резекции [38–40]. Однако, стоит задаться важным вопросом: обеспечивает ли возросшая в объеме печеночная ткань пропорциональный прирост в функциональном состоянии?

Ряд исследований проводили сравнение прироста объема печени и функционального резерва. В частности, исследование 2017 года на экспериментальных моделях показало, что прирост объема печени не соответствует реальному функциональному приросту: захват радиофармпрепарата не отличался до операции, через 3 и 7 дней от момента выполнения эмболизации [41]. Позднее, эта же группа авторов выполнила оценку функционального резерва после процедуры ALLPS. Было продемонстрировано, что прирост объема печени достигал 78% к 8 дню, в то время как прирост функционального резерва за этот же период составил лишь 29% [42]. В Российском Научном Центре Рентгенорадиологии также

было выполнено подобное исследование в 2017 году [43]. Его результаты показали, что прирост объема печени сильно опережает прирост реального функционального резерва: на 9 сутки после операции прирост объема достигал своего пика и выходил на плато, в то время как прирост функции к 9 суткам только начинал нарастать (рис. 1).

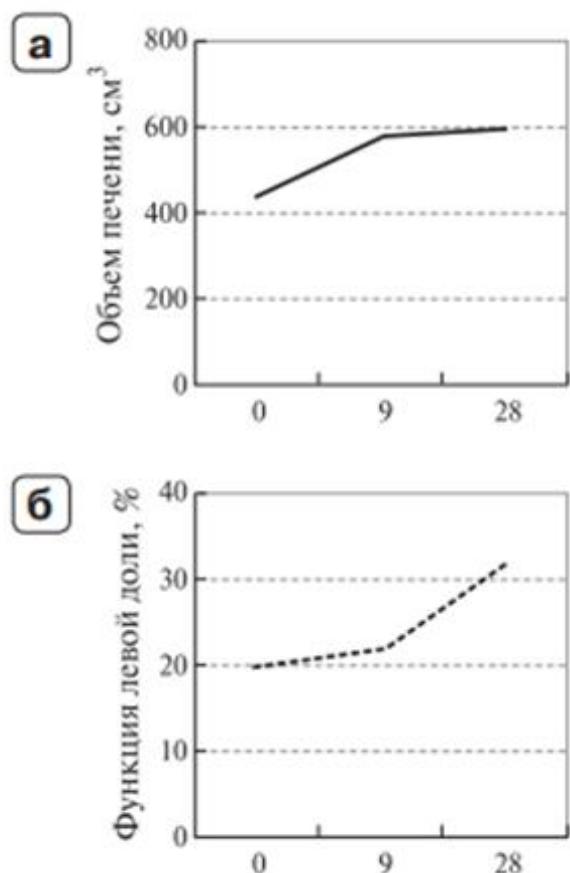


Рисунок 1. Диаграмма нарастания объема (а) и функционального резерва (б) левой доли печени. Гребенкин Е.Н., Борисова О.А., Фомин Д.К., Ахаладзе Г.Г. К вопросу о функциональном резерве печени. Анналы хирургической гепатологии. 2017;22(1):25-31. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2017125-31>

### 1.3. Паренхимосберегающий подход при метастазах колоректального рака в печени

Эволюция подходов к хирургическому лечению метастазов колоректального рака отражает тенденцию в развитии онкологии: стремление к органосохраняющей хирургии, концентрация на улучшении отдаленных

результатов путем использования химиотерапевтического лечения и уменьшение возможных интра- и послеоперационных рисков.

В качестве альтернативы стандартным анатомическим резекциям и регенеративной хирургии печени выступает паренхимосберегающая хирургия печени, которая позволяет достичь сопоставимых онкологических результатов, при лучших непосредственных результатах.

Ряд исследований показывает, что паренхимосберегающие резекции не уступают анатомическим в послеоперационных и отдаленных результатах, сохраняя при этом больший объем паренхимы [44–46].

Наиболее актуальный метаанализ 2023 года, сравнивающий данные методики показывает, что анатомические резекции имеют более неблагоприятные послеоперационные результаты: большая частота послеоперационных осложнений, послеоперационных гемотрансфузий, больший объем интраоперационной кровопотери и большая частота 90-дневной летальности. Однако, при паренхимосберегающих резекциях чаще наблюдался положительный край резекции [47].

Исследования показывают, что после резекции печени по поводу метастазов колоректального рака лишь в 25% случаев не возникает внутрипеченочный рецидив [48]. Повторные резекции повышают риск хирургических осложнений, однако могут улучшать отдалённые результаты лечения [49,50]. В исследовании 2023 года сравнивались повторные резекции и системная химиотерапия с использованием метода псевдорандомизации. Было показано, что общая выживаемость выше в группе повторных резекций: медиана — 41 месяц против 35 месяцев, 5-летняя выживаемость — 19% против 3% ( $P = 0,048$ ) [51].

## **1.4. Паренхимосберегающий подход при первичных опухолях печени**

Резекция печени остаётся ключевым методом лечения ГЦР [52]. Вопрос выбора оптимального метода резекции остаётся предметом дискуссий. Сторонники анатомических резекций отмечают, что учитывая сосудистую инвазию и периферическое распространение ГЦР, этот подход позволяет удалять опухоль вместе с паренхимой регионального сосудистого бассейна, включая возможные микрометастазы [53–55]. С другой стороны, ввиду высокой частоты рецидива при ГЦР, необходимости повторных операций и высокого риска послеоперационной печеночной недостаточности, часть хирургов считает, что более важной целью является сохранение большего объема паренхимы печени [56].

С целью оценки эффективности как с точки зрения онкологических, так и хирургических исходов проведены исследования, сравнивающие анатомические и паренхимосберегающие резекции печени. Некоторые работы демонстрируют более высокие показатели общей и безрецидивной выживаемости после анатомических резекций [57–61]. В метаанализе 2017 года отмечено, что преимущества анатомических резекций по отдалённым результатам наблюдаются преимущественно у пациентов с сохранной функцией печени [62]. В метаанализе 2021 года Sun et al. подтверждается, что анатомические резекции обеспечивают лучшие отдалённые результаты по сравнению с паренхимосберегающими; при этом авторы выделяют две важные особенности, влияющие на интерпретацию результатов [63]:

- пациенты с сохранной печеночной функцией и низкой вероятностью послеоперационной печеночной недостаточности чаще отбирались для анатомических резекций;
- анатомические резекции сочетаны с более высоким риском послеоперационных осложнений.

Подобные результаты получены и в исследовании 2018 года, где авторы показали, что результаты анатомических резекций лучше только при малых размерах опухоли, сохранной функции печени и солитарном характере поражения [64].

Существуют данные, указывающие на отсутствие преимуществ анатомических резекций по сравнению с паренхимосберегающими. В исследовании 2018 года показано, что расширение объёма хирургического вмешательства не оказывает влияния на общую и безрецидивную выживаемость, а также на частоту рецидивов после операции [65]. Аналогично, итальянское исследование 2021 года продемонстрировало, что при сохранной функции печени и сопоставимой опухолевой нагрузке различий в выживаемости между анатомическими и паренхимосберегающими резекциями не выявлено, однако, при анатомических резекциях частота локального рецидива оказалась ниже [66].

В отношении положительного края резекции, ширины края резекции и их значимости также ведутся споры. Большинство исследователей сходятся во мнении, что ширина края резекции менее 1 см при ГЦР ухудшает прогноз [67–70]. Однако, существуют исследования, свидетельствующие о том, что ширина края резекции не является прогностически значимым фактором, влияющим на отдаленные результаты у пациентов с ГЦР [71]. Исследование от 2020 года также свидетельствует о малой прогностической значимости в отношении широкого края резекции [72].

Анатомическая резекция печени при внутривеночном ХЦР является основным методом хирургического вмешательства и доказано улучшает отдаленные результаты [73]. При данной патологии в отношении паренхимосберегающих резекций имеется лишь небольшое количество исследований. В частности в исследовании от 2021 года Li et al. было выявлено, что паренхимосберегающие резекции не ухудшают отдаленные результаты при сопоставимых послеоперационных результатах [74]. Похожие

данные получены и в исследовании с использованием методики псевдорандомизации с обратным взвешиванием вероятности лечения (Inverse Probability of Treatment Weighting - IPTW) от 2023 года: общая и безрецидивная выживаемость у пациентов не отличались, однако, паренхимосберегающие резекции были лучше в отношении непосредственных результатов [75]. Достоверно известно, что при положительном крае резекции общая выживаемость у пациентов с внутрипеченочным ХЦР в значительной степени ухудшается [76]. Однако, имеющиеся данные о большей частоте положительного края резекции при паренхимосберегающих резекциях у пациентов с внутрипеченочным ХЦР не очевидны.

## **1.5. Особенности методики выполнения паренхимосберегающих резекций.**

В последние годы наблюдается ряд изменений, произошедших в тактике ведения пациентов. Произошло смещение в сторону увеличения количества курсов предоперационной химиотерапии, изменилось представление о строении печеночных капсул и отношение к положительному краю резекции. В онкологии возросшая популярность органосохраняющей хирургии значительно повлияла на интраоперационную тактику хирурга-гепатолога.

Паренхимосберегающие резекции базируются на принципе минимально возможного края резекции. Сокращение отступа позволяет сохранить больший объём печени, но потенциально увеличивает риск положительного края резекции. Однако в исследовании 2021 года Andreou et al. показано, что частота рецидива по краю резекции была сопоставима у пациентов с положительным и отрицательным краем ( $p = 0,555$ ), а локальный рецидив, вследствие положительного края, не ассоциировался с уменьшением общей выживаемости ( $p = 0,436$ ) [77]. Современные более агрессивные и эффективные схемы химиотерапии снизили клиническое значение

положительного края для отдалённых результатов. Согласно исследованию 2023 года, край резекции в 1 мм считается адекватным для достижения аблостиности, особенно у пациентов, которые получили предоперационную химиотерапию с ответом в виде уменьшения опухолевых узлов. При этом оптимальная ширина края зависит от клинической ситуации: для единичных подкапсулевых метастазов приемлем край до 1 см., тогда как при множественном билобарном поражении после неоадьювантной химиотерапии допустим край до 1 мм. [78]

В 2017 году Sugioka et al. предложили новую классификацию капсул печени, в которой большое значение отдается капсуле Лаэннека [79]. Капсула Лаэннека покрывает печеночные вены и сосудисто-секреторные ножки, создавая определенные условия для выполнения резекций при тесном прилежании опухолевого узла к сосудистым структурам. Отсутствие достоверных признаков сосудистой инвазии, таких как: опухолевые массы в просвете сосуда, полная его окклюзия опухолью или опухолевый тромбоз, позволяет отделить опухолевый узел от сосудистой стенки без негативного влияния на отдаленные результаты, даже при положительном сосудистом крае. Данная методика была названа R1 vascular resection (R1vasc).

Опубликовано достаточное количество исследований по теме метастазов колоректального рака в печени, которые позволяют утверждать, что резекции с положительным сосудистым краем не ухудшают отдаленные результаты [80–83]. При ГЦР существуют исследования, свидетельствующие о том, что выполнение резекций по типу R1vasc не влияет на отдаленные результаты, но позволяет сохранить нормальное кровоснабжение оставшихся сегментов печени [84,85]. Однако, в отношении внутрипеченочного ХЦР положительный сосудистый край резекции остается важным предиктором неблагоприятного прогноза, отрицательно влияет на частоту местного рецидива и прогрессирование заболевания, что обусловлено биологией опухолевого поражения [86,87]

Сохранение адекватного кровотока остаточной печени является ключевым критерием успешности паренхимосберегающей резекции. Вовлечение печёночных вен в области ворот печени представляет технически сложную ситуацию, требующую комплексного подхода. При истинной инвазии стенки одной из печёночных вен опухолью обычно требуется её резекция, что часто приводит к необходимости обширной резекции печени. Этого можно избежать, если на фоне полной обструкции, успели сформироваться коллатерали между печёночными венами, которые можно выявить на предоперационной компьютерной томографии [88,89]. Ряд исследований подтверждает, что в таких случаях резекция печёночных вен без расширенных резекций печени является адекватным и безопасным методом [90,91]. В публикации коллег из ФГБУ НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина была представлена серия клинический наблюдений подобных пациентов. В 24 случаях была выполнена резекция 7/8 сегментов печени с резекцией правой печеночной вены без сосудистой реконструкции. Авторы заявляют об эффективности и безопасности данной методики [92].

## **1.6. Роль химиотерапии в лечении злокачественных новообразований печени.**

Химиотерапия играет значимую роль в улучшении отдаленных результатов на современном этапе развития лечения злокачественных новообразований в печени. По данным исследований, применение предоперационной химиотерапии у пациентов с метастазами колоректального рака в печени способно улучшить отдаленные результаты. Chan et al. показали, что у пациентов с предоперационной химиотерапией отмечался значимый прирост в безрецидивной выживаемости (20,9 месяцев против 12,5 месяцев) [93]. Неоадьювантная химиотерапия является также эффективным методом эрадикации микрометастазов в печеночной ткани, окружающей опухоль, которые не поддаются визуализации стандартными диагностическими методиками [94]. Другим важным эффектом применения

предоперационной химиотерапии является возможное влияние ответа опухолевых узлов на тактику лечения. Отсутствие положительного эффекта от лекарственной терапии свидетельствует об агрессивном течении опухолевого процесса: Chan et al. показали, что у пациентов с полным патоморфозом на фоне предоперационной химиотерапии общая выживаемость была выше чем у пациентов с частичным ответом (76% против 45 %) [93]. Таким образом, посредством неоадьювантной химиотерапии, проводится своеобразный «тест», который может значимо повлиять на выбор объема операции, а в некоторых случаях и о выполнении операции в целом [95]. Важным фактором при выполнении резекций печени является возможность уменьшения опухолевой нагрузки за счет применения неоадьювантной терапии. Химиотерапия позволяет уменьшить размеры опухолевых узлов и их количество, что позволяет сохранить больший объем интактной печеночной паренхимы [96].

Внутрипеченочный ХЦР отличается крайне агрессивным течением и низкой выживаемостью. Часто пациенты на момент постановки диагноза уже имеют местно-распространенный процесс или отдаленные метастазы. Однако, в некоторых случаях, на фоне проведенной неоадьювантной химиотерапии удается достичь значимой положительной динамики, что в дальнейшем позволяет выполнить резекцию печени. Murakami et al. в своем исследовании от 2025 года показали, что выполнение резекций печени пациентам с ХЦР на фоне положительного ответа после неоадьювантной химиотерапии позволяет достичь лучших отдаленных результатов по сравнению с контрольной группой: в группе пациентов, оперированных после химиотерапии, 3 и 5 – летняя выживаемость была выше, составляя 65 % и 55 % соответственно по сравнению с группой пациентов, которым была проведена только химиотерапия (10,3% и 8,6% 3-х и 5 – летняя выживаемость соответственно) [97]. Как и в случае с метастазами колоректального рака, конверсия из неоперабельной ситуации в операбельную на фоне

неоадъювантной терапии позволяет достичь резектабельного состояния опухоли. Метаанализ, проведенный Zhou et al., показал, что у пациентов, у которых на фоне предоперационной химиотерапии отмечена положительная динамика, позволившая в дальнейшем выполнить резекцию печени, выживаемость была достоверно выше [98].

Применение лекарственной терапии в различных ее формах (трансартериальная химиоэмболизация, внутриартериальная инфузионная химиотерапия, системная химиотерапия) показало свою эффективность и у пациентов с ГЦР. В исследовании Long et al. доказано, что у пациентов с положительной динамикой на фоне проведенной химиотерапии при первичной нерезектабельном ГЦР отдаленные результаты сопоставимы с таковыми у пациентов с первично резектабельной опухолью. Это свидетельствует о высокой эффективности химиотерапевтического лечения у пациентов с ГЦР [99]. Также имеются данные об эффективности неоадъювантной системной химиотерапии, которая позволяет достичь уменьшения размеров опухоли и достичь контроля над опухолевым процессом [100].

Однако, применение химиотерапии имеет отрицательное токсическое влияние на паренхиму печени. Повреждение печеночной паренхимы, обусловленное применением химиотерапии, морфологически проявляется в виде синдрома синусоидальной обструкции и стеатогепатоза [101]. Оба явления в значительной степени усложняют выполнение резекции печени и связаны с высоким риском интра- и послеоперационных осложнений [102]. В то же время, по данным российских исследователей, предоперационная химиотерапия не оказывает существенного влияния на непосредственные результаты резекции печени [6]. Однако, учитывая более широкое и интенсивное применение химиотерапии в современной онкологической практике, эти данные могут быть частично устаревшими. Согласно российским клиническим рекомендациям, пациентам, которым выполнена

резекция печени по поводу метастазов колоректального рака, показана адъювантная химиотерапия [103]. Всё это убеждает нас в необходимости максимального сохранения печёночной паренхимы при обеспечении сопоставимых онкологических исходов.

## **1.7. Резектабельность опухолей печени**

Определение критериев резектабельности опухолей печени является сложной и нерешенной задачей. Исторически, первые критерии резектабельности метастазов колоректального рака в печени были предложены Taylor в 1985 году [104]. Указанные автором критерии были крайне консервативны и включали следующие пункты:

- Опухоль, затрагивающую одну долю, без инвазии в нижнюю полую вену или воротную вену и без признаков цирроза.
- Единичные метастазы в печени в одной доле, при которых первичная опухоль контролируется и нет признаков отдаленных метастазов в других местах.
- Неосложненный соматический статус пациента.

Применение данных критериев позволяло выполнить хирургическое вмешательство лишь небольшому количеству пациентов с метастазами колоректального рака в печени. С течением времени менялись представления хирургов, улучшалась материально-техническая база и повышалась эффективность химиотерапии. Все это привело хирургов гепатологов к расширению показаний к резекциям печени при метастазах колоректального рака. В 2004 году Kokudo et al. были проанализированы результаты хирургического лечения пациентов с множественными метастазами колоректального рака в печени [105]. Была показана эффективность резекции у данной группы пациентов. В своем исследовании авторы сформулировали ряд важных выводов:

- Хирургия является единственным методом лечения, ведущим к излечению при колоректальных метастазах.
- У пациентов с метастазами колоректального рака в печени обычно здоровая печень, что позволяет перенести резекцию до 70% паренхимы.
- Летальность при резекции печени без цирроза в крупных медицинских центрах практически равна 0%.

Данная публикация заложила основу для дальнейших исследований в области повышения резектабельности метастазов колоректального рака в печени. Дальнейшее развитие данного направления пошло через методику регенеративной хирургии и привело хирургов-гепатологов к паренхимосберегающим резекциям. Именно применение хирургических методик резекции по типу R1vasc, резекций на основании сосудистых коллатералей, туннелизации печени и сосудистых резекций в сочетании с применением методов локальной деструкции опухолей привело к еще большему увеличению резектабельности при множественных метастазах колоректального рака в печени [106].

Согласно клиническим рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени и Европейской организации по исследованию и лечению рака от 2012 года резекции печени была показана при ГЦР сохранный функции печени (при нормальном уровне билирубина и либо градиенте портального давления  $\leq 10$  мм рт.ст., либо количестве тромбоцитов  $\geq 100$  000/мкл) или же в ситуации с множественным поражением у пациентов, у которых трансплантация печени невозможна [107]. Современная хирургическая тактика же определяется согласно классификации BCLC, согласно которой резекция печени показана при солитарном характере поражения, либо при наличии до трех опухолевых узлов размерами до трех сантиметров при условии сохранной печеночной функции [108].

Немаловажными являются факторы хирургической возможности удаления опухолевых узлов, ключевым из которых является сосудистая инвазия.

Критерии резектабельности для внутрипеченочного ХЦР долгое время были предметом дискуссии. Согласно клиническим рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени и Международной ассоциации по раку печени резекция печени при ХЦР возможно при адекватном печеночном резерве (более 40% для пациентов с хроническими заболеваниями печени и более 25% при сохранной печени), солитарном характере поражения и технической возможности выполнения резекции (отсутствие сосудистой инвазии, периферическое расположение)[109].

С развитием представлений о молекулярно-генетических аспектах опухолевых процессов значимую роль в определении резектабельности опухолей печени приобрел биологический статус пациента. Так, наличие мутаций в генах *KRAS* или *BRAF* стало значимым фактором в отборе пациентов для резекции печени при метастазах колоректального рака. Наличие у пациента мутации в гене *KRAS* поднимает вопрос о выборе метода резекции печени (паренхимосберегающей или анатомической), а наличие *BRAF* делает спорным саму необходимость резекции печени у данных пациентов [110,111]. В отношении внутрипеченочного ХЦР и ГЦР влияние генетических предикторов на выбор метода хирургического лечения и их влияния на результаты хирургического лечения не определено и является предметом дискуссий.

Выбор критериев резектабельности при опухолях печени остается нерешенным вопросом. Современные подходы включают интеграцию хирургических факторов и молекулярно-генетических подходов, что позволяет оптимизировать отбор пациентов для резекций печени.

В связи с тем, что резекция остается основным методом лечения опухолей печени, поиск путей повышения резектабельности остается важной

проблемой. Прорывным исследованием в контексте повышения резектабельности стала публикация Adam et al., в которой впервые была применена методика двухэтапных резекций печени[112]. Дальнейшее повышение резектабельности достигалось за счет множества различных модификаций данной методики, которые повышали резектабельность за счет снижения риска развития ОППН и увеличения печеного резерва. Однако, оставался еще ряд важных факторов, таких как сосудистая инвазия, изначально низкий печеночный резерв и техническая невозможность выполнения анатомических резекций. Паренхимосберегающие резекции позволили преодолеть этот барьер. Применение методик резекций по типу R1vasc, туннелизации печени и использование внутрипеченочных сосудистых коллатералей позволяет повысить хирургическую резектабельность опухолей печени, а бережное отношение к имеющемуся печеночному резерву позволяет минимизировать риски ОППН. Таким образом, паренхимосберегающая методика позволяет выполнять резекции даже в самых сложных клинических ситуациях, тем самым значительно расширяя возможности резекций печени[113].

## **1.8. Лапароскопические паренхимосберегающие резекции печени.**

Лапароскопическая резекция печени является безопасным и эффективным методом хирургического вмешательства, который не ухудшает отдаленные результаты [114]. В контексте данной работы, особый интерес представляет выполнение лапароскопических паренхимосберегающих резекций при множественных и билобарных метастазах. В исследовании Russolillo et al. от 2024 года выполнено сравнение открытых и лапароскопических резекций печени при высокой опухолевой нагрузке [115]. Авторы приходят к выводу, что лапароскопический доступ не компрометирует результаты лечения пациентов. Однако, комментируя результаты, коллеги обращают внимание на тот факт, что выполнение подобных операций требует тщательного анализа предоперационной картины

и отбора кандидатов. В метаанализе Kalil et al., в который вошли 10 исследований сравнения лапароскопических и открытых паренхимосберегающих резекций печени, авторы описывают выраженную гетерогенность исследований [116]. Средний размер узла составлял 38,9 миллиметров, а большинство исследований описывало операции при солитарных метастазах: из 579 пациентов, только у 92 количество метастазов составляло более двух. Только в двух исследованиях, вошедших в метаанализ были описаны резекции при билобарном поражении печени. Также в ряде исследований не описаны конкретные пораженные сегменты, что, на наш взгляд, связано со сложностью описания при расположении узлов на границе сегментов и при множественном поражении печени. Самы авторы приходят к заключению, что хирурги предрасположены выполнять лапароскопические анатомические резекции, так как они являются технически стандартизованными и более предсказуемыми по сравнению с паренхимосберегающими.

Таким образом, паренхимосберегающая резекция печени является перспективным методом хирургического лечения. Однако, ее эффективность до конца не установлена как в отношении метастазов колоректального рака в печени, так и в отношении первичных опухолей печени. Методика выполнения лапароскопических паренхимосберегающих резекций не стандартизована, значимые предикторы неблагоприятных исходов не изучены. Остается неизученным вопрос влияния предоперационной химиотерапии на непосредственные результаты паренхимосберегающих резекций.

Как известно, предпосылкой к паренхимосберегающим резекциям печени послужили резекции, которые в трудах Couinaud описывались как атипичные, представляющие собой, в стандартном понимании, резекцию печени вне анатомических границ. На основании вышеизложенного, данный термин, по нашему убеждению, устарел. Изменения в представлении об

анатомической единице печени, пересмотр представлений об эффективности резекции печени и аблостиности, большая эффективность химиотерапевтического лечения и значимый акцент на качестве жизни пациента заставили хирургов-гепатологов пересмотреть свои взгляды.

В связи с вышеизложенным, в данной работе мы провели оценку эффективности паренхимосберагающих резекций в отношении непосредственных и отдаленных результатов лечения пациентов с первичными опухолями печени и метастазами колоректального рака в печени.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в Федеральном Государственном Бюджетном Учреждении «Российский Научный Центр Рентгенорадиологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Всего проанализировано 243 истории болезни пациентов, которым была выполнена резекция печени за период с 2014 по 2024 года. Были отобраны 104 истории болезни пациентов, которые соответствовали целям и задачам исследования. Пациенты были разделены соответственно их нозологии на 3 группы: пациенты с метастазами колоректального рака в печени ( $n = 76$ ), пациенты с гепатоцеллюлярной карциномой ( $n = 14$ ) и пациенты с внутрипеченочным холангiocеллюлярным раком ( $n = 14$ ).

В исследуемых нозологических группах сравнивали два метода резекции печени: анатомический и паренхимосберегающий. Под анатомической резекцией понимали резекцию в пределах анатомической единицы (сегмент, сектор или доля) с перевязкой и пересечением соответствующей сосудисто-секреторной ножки в соответствии с Брисбенской анатомической классификацией резекций печени. Под паренхимосберегающей резекцией понимали резекцию с сохранением максимально возможного объема функционирующей паренхимы печени с адекватным афферентным и эфферентным кровотоком и дренированием желчи без соблюдения анатомических границ при минимально возможном крае резекции.

Изначально в группах сравнения проводилось сопоставление основных и опухолевых характеристик. В качестве интегрального показателя оценки опухолевой нагрузки использовали коэффициент опухолевой нагрузки, который рассчитывали по формуле:  $a^2 + b^2 = c^2$ , где  $a$  – количество узлов,  $b$  – максимальный размер наибольшего узла,  $a$  и  $c$  – коэффициент опухолевой нагрузки (КОН) [117]. Во всех группах оценивали ранние

послеоперационные результаты, включая: длительность операции, длительность пребывания пациента в стационаре после операции, частоту возникновения послеоперационных осложнений согласно классификации Clavien — Dindo, perioperative летальность, частоту положительного края резекции, кровопотерю, частоту возникновения ОППН согласно классификации ISGLS [118]. ОППН согласно классификации ISGLS определялась как приобретенное после операции нарушение способности печени поддерживать синтетическую, экскреторную и детоксикационную функцию, характеризовавшаяся повышением уровня МНО и гипербилирубинемией на 5 послеоперационные сутки [32]. В случае смерти пациента в течение 90 дней после операции или до выписки из стационара констатировали perioperative летальность. У всех пациентов проводили анализ общей и безрецидивной выживаемости, частоты возникновения рецидива по краю резекции.

В группе метастазов колоректального рака для оценки влияния предоперационной химиотерапии на непосредственные результаты хирургического лечения провели дополнительный подгрупповой анализ с разделением выборки в зависимости от факта проведения предоперационной химиотерапии.

Аналогичным образом была выполнена оценка влияния доступа на результаты паренхимосберегающих резекций печени: выборка была разделена на открытые и лапароскопические резекции. В указанные подгруппах также проводили оценку непосредственных и отдаленных результатов.

### **Критерии включения в исследование**

1. Морфологически подтвержденный диагноз колоректального рака с метастазами в печени.

2. Морфологически подтвержденный диагноз ГЦР или внутрипеченочного ХЦР.
3. Резектабельный характер опухолевого поражения печени.

## **Критерии исключения из исследования**

1. Нерезектабельные метастазы или первичные опухоли печени. При этом, основным критерием нерезектабельности считали невозможность сохранения адекватного функционально резерва печени после операции.
2. Тяжелое общее соматическое состояние пациента (ECOG > 2).

### **2.1. Характеристика паренхимосберегающих резекций**

#### **2.1.1. Подгруппа метастазов колоректального рака в печени**

В группе больных с метастазами колоректального рака в печени была выполнена 51 паренхимосберегающая резекция печени. Средний возраст в этой группе составил  $60,61 \pm 11,6$  лет. Соотношение полов в группе было сопоставимо: 24 мужчины и 27 женщин. Средний индекс массы тела (ИМТ) был равен  $25,92 \pm 3,8$ . В выборке проводилась оценка предоперационного статуса согласно шкале Американского Анестезиологического общества (American Society of Anesthesiologists – ASA). ASA > 3 был представлен 4 случаях.

При анализе характера метастатического поражения печени выявлено, что чаще метастазы встречались в правой доле печени (39,2%) по сравнению с левой (15,7%). Билобарный характер поражения отмечался в 45,1% случаев. Синхронные метастазы отмечены в 28 случаях (54,9%). Множественные метастазы были представлены 31 случае, что составило 60,8% от общего количества пациентов.

Лапароскопические резекции печени выполнили в 25 случаях (49%). В 19 случаях (37,3%) операция носила симультанный характер. Расположение опухолевого узла в 7 и 8 сегментах печени отмечалось в 31 случае (60,8%).

При метастазах колоректального рака в группе паренхимосберегающих резекций печени предоперационная химиотерапия применялась в 31 случае (60,8%). Применялись следующие схемы химиотерапии: FOLFOX, FOLFIRI, XELOX, Мейо и монотерапия капецитабином.

### **2.1.2. Подгруппа гепатоцеллюлярного рака**

В группе ГЦР было представлено 6 паренхимосберегающих резекций. Средний возраст в группе составил  $57,83 \pm 13,96$  лет. Выявлен выраженный половой диморфизм: из представленных 6 случаев 5 – были мужчинами. Средний индекс массы тела был равен  $27,50 \pm 3,27$ . При оценке предоперационного статуса по шкале ASA был выявлен 1 случай ASA 3, все остальные случаи относились к ASA 1 и 2. Вирусный гепатит встречался в 50 % случаев (3/6): 2 случая вирусного гепатита С и 1 случай вирусного гепатита B+D.

При анализе характера опухолевого поражения печени выяснилось, что во всех случаях определялся солитарный характер поражения. В четырех случаях (66,7%) была поражена правая доля, в 2 случаях (33,3) – левая.

### **2.1.3. Подгруппа внутрипеченочного холангiocеллюлярного рака.**

В группе паренхимосберегающих резекций было представлено 5 случаев внутрипеченочного ХЦР. Средний возраст в группе составил  $70,60 \pm 2,96$  лет. Средний индекс массы тела составил  $27,40 \pm 6,107$ . Группа была представлена 1 мужчиной и 4 женщинами. При оценке по шкале ASA все случаи паренхимосберегающих резекций относились к группе ASA <2.

Во всех случаях была поражена правая доля печени. Лапароскопический доступ применялся в 3 случаях (60%). В 60 % случаев (3/5) опухоль была расположена в 7/8 сегментах печени.

## **2.2. Характеристика анатомических резекций печени**

### **2.2.1. Подгруппа метастазов колоректального рака в печени**

В группе метастазов колоректального рака в печени было представлено 25 анатомических резекций. Средний возраст в группе составил  $62,72 \pm 11,602$  лет. Соотношение полов в группе было следующим: 11 мужчин и 14 женщин. Средний ИМТ в группе составил  $25,56 \pm 3,664$ . Большинство пациентов относилось к категории 1 и 2 по шкале ASA; в выборке было 3 пациента категории 3.

Анализ характера метастатического поражения печени показал, что в 12 случаях (48%) определялось поражение правой доли, а левая доля печени была поражена в 5 случаях (20%). В 8 случаях определялось билобарное поражение печени (32%). В 9 (36 %) случаях определялось синхронное поражение печени. Множественный характер поражения был представлен в 10 случаях (40%).

Лапароскопическую резекцию печени выполнили в 4 случаях (16%). Симультанные операции были представлены в 6 случаях (24%). Расположение опухолевого узла в 7/8 сегментах определялось в 15 случаях (60 %).

В группе анатомических резекций при метастазах колоректального рака в печени предоперационная химиотерапия проводилась в 14 случаях (56%). Применялись следующие схемы химиотерапии: FOLFOX, FOLFIRI, XELOX, Мейо и монотерапия капецитабином.

## **2.2.2. Подгруппа гепатоцеллюлярного рака**

В группе ГЦР анатомические резекции были представлены 8 клиническими наблюдениями. Средний возраст составил  $66,63 \pm 4,069$  лет. Средний индекс массы тела в группе был равен  $28,38 \pm 3,926$ . Все клинические наблюдения в группе анатомических резекций были представлены лицами мужского пола. При оценке предоперационного статуса по шкале ASA, в 4 случаях определялась категория ASA 3. В 5 случаях у пациентов в анамнезе был хронический вирусный гепатит – в 2 случаях вирусный гепатит C, в 2 случаях вирусный гепатит B.

Анализ характера опухолевого поражения печени показал, что в 6 (75%) случаях была поражена правая доля, а в 2 (25%) – левая. Расположение в 8 сегменте печени определялось в 1 случае (12,5%). Лапароскопический доступ применялся в 2 (25%) случаях.

## **2.2.3. Подгруппа внутрипеченочного холангицеллюлярного рака**

Анатомические резекции в группе ХЦР были представлены 9 клиническими наблюдениями. Средний возраст в группе составил  $61,11 \pm 12,35$  лет. Средний индекс массы тела был равен  $29,22 \pm 6,496$ . Группа была представлена 5 мужчинами и 4 женщинами. В 1 случае предоперационный статус определялся как ASA 3.

Анализ характеристик опухолевого поражения показал, что в 6 случаях (66,7%) была поражена правая доля, а в 3 (33,3%) случаях – левая. Множественный характер поражения встречался в 2 случаях (22,2%).

Лапароскопический доступ в группе анатомических резекций не применялся. В 5 (55,6%) случаях опухоль была расположена в 7/8 сегментах печени.

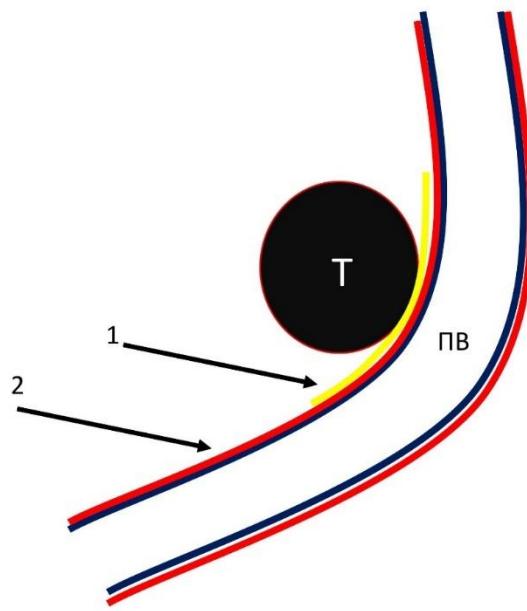
### **2.3. Методика выполнения паренхимосберегающих резекций**

Под паренхимосберегающими резекциями понимали резекции с сохранением максимально возможного объема функционально активной печеночной ткани с адекватным кровотоком и оттоком желчи при минимально возможном крае резекции. Данный тип операций мы выполняли с применением ряда хирургических методик.

Всем пациентам проводилось интраоперационное ультразвуковое исследование с целью точной локализации опухолевых узлов и определения их взаимоотношения с крупными сосудистыми структурами и желчными протоками. Также проводилась оценка наличия сосудистых коллатералей и определение границ сегментов.

При выполнении паренхимосберегающих резекций стандартной практикой являлось соблюдение минимального края отступа (до 1 мм). Данная особенность выполнения операций делала возможным выполнение резекций печени при множественном и билобарном поражении печени, которые были бы сочетаны с большим риском ОППН при стандартном отступе (1 см).

Выполнение резекций с положительным сосудистым краем резекции (R1vasc): при наличии прилежания опухоли к крупному сосуду без признаков истинной инвазии в него (деформация контура, наличие в просвете тромба, стеноз или полная окклюзия опухоли) выполнялось отделение опухоли от сосудистой стенки без ее пересечения. Данная методика позволила нам сохранить адекватный кровоток в печеночной ткани без ухудшения результатов, что является важным фактором при паренхимосберегающих резекциях (Рис. 2).



*Рисунок 2. Иллюстрация принципа выполнения R1vasc. ПВ – просвет печеночной вены; 1 линия резекции; 2 капсула Лаэннека; Т – опухоль.*

Использование коллатералей, возникающих на фоне полной обструкции печеночных вен при локализации опухоли в 7/8 сегментах печени – также является методикой, позволяющей сохранить больший объем печеночного остатка. В случаях, когда выполнение резекций по типу R1vasc было невозможно ввиду наличия признаков истинной инвазии опухоли в просвет сосуда, по данным КТ выполнялась оценка предоперационной картины с поиском сосудистых коллатералей. В случаях, когда выявляли коллатери, мы выполняли резекции печени с пересечением вовлеченной печеночной вены. Отток при этом осуществлялся через сохраненные коллатери в дистальный отделах 5,6 сегментов печени. Данная методика позволила нам сохранить адекватный кровоток в сохраняемых сегментах (Рис. 3).

При расположении опухоли близко к кавальным воротам печени с вовлечением средней печеночной вены мы применяли методику туннелизации печени [119]. Данная методика предполагает выполнение резекции печени с пересечением средней печеночной вены с последующим формированием так называемого «туннеля». Туннелизация печени является альтернативой стандартной гемигепатэктомии, которая применяется при

данной локализации опухоли. Выполнение операций с использованием этой методики позволяла сохранить больше функционально активной интактной паренхимы печени.

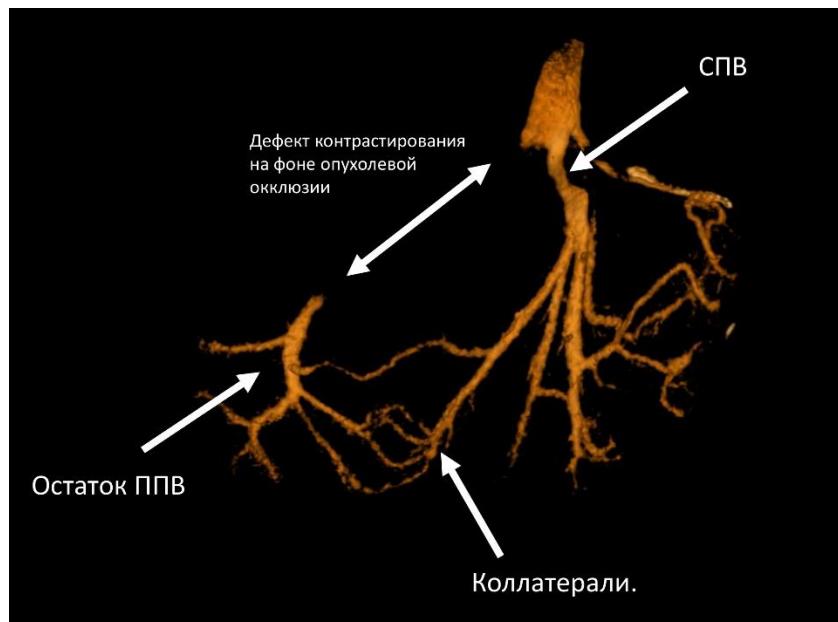


Рисунок 3. Трехмерная реконструкция печеночных вен с полной окклюзией правой печеночной вены и формированием коллатералей в дистальных отделах правой и средней печеночных вен. СПВ – средняя печеночная вена; ППВ – правая печеночная вена.

#### 2.4. Оценка поражения печени на фоне предоперационной химиотерапии.

У пациентов с метастазами колоректального рака при оценке влияния системной химиотерапии на печень мы определяли наличие двух основных типов морфологических изменений: стеатоза и синдрома синусоидальной обструкции. Гистологическая картина стеатоза характеризовалась диффузным или очаговым накоплением липидных включений в цитоплазме гепатоцитов, преимущественно в виде крупных вакуолей (макровезикулярный стеатоз), что соответствует начальным стадиям неалкогольной жировой болезни печени. Синдром синусоидальной обструкции проявлялся характерной морфологической картиной: десквамацией эндотелиальных клеток синусоидов с перisinусоидальным фиброзом и коллагенизацией пространства Диссе. Гистологический анализ

операционного материала в нашем исследовании позволил констатировать поражение печени на фоне предоперационной химиотерапии у 45 пациентов.

## 2.5. Статистический анализ

Полученные данные по предоперационным характеристикам, непосредственным и отдаленным результатам, были собраны в базу данных Microsoft Excel. Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения IBM SPSS 27.0 (SPSS, Чикаго, США). Для применения метода обратного взвешивания вероятности лечения нами был дополнительно использован язык программирования Python, виртуальная среда Jupyter Notebook. Данную среду использовали для статистической обработки и визуализации полученных данных.

Для обработки данных, представленных в виде количественных показателей в группе, где число наблюдение превышало 30, выполнили оценку нормальности распределения с использованием критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. В случае, если количественные данные были распределены нормально применяли  $t$  – критерий Стьюдента. Полученные данные представлялись в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение. В тех случаях, когда данные были распределены ненормально или число наблюдений было менее 30, использовали U-критерий Манна – Уитни. Полученные результаты представляли в виде медианы с размахом. При оценке качественных показателей в зависимости от количества сопряженных признаков применяли критерий  $X^2$  или точный тест Фишера.

В отдельных случаях с целью оценки влияния факторов на количественные (объем кровопотери, интраоперационное время и длительность послеоперационного койко-дня) и качественные (частота возникновения осложнений) переменные был выполнен регрессионный анализ. В отношении количественных переменных использовалась модель линейного регрессионного анализа. Результаты были представлены в виде

стандартизованного  $\beta$  – коэффициента,  $t$  – значения и  $p$  – значения. В отношении качественных переменных была использована модель бинарного логистического регрессионного анализа. Результаты были представлены в виде  $\beta$  – коэффициента, отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ) и  $p$  – значения.

В отдаленном периоде продолжительность наблюдения пациентов высчитывалась с момента операции. Общую и безрецидивную выживаемость оценивали с использованием таблиц дожития, на основании которых высчитывали выживаемость в период 1, 2-х и 3-х лет и кривых Каплана-Майера. Для получения  $p$  – значения кривые выживаемости сравнивали с использованием логарифмического рангового теста. С целью оценки влияния факторов на выживаемость дополнительно в группах был проведен регрессионный анализ Кокса. Полученные результаты были представлены в виде  $\beta$  – коэффициента, отношения рисков (ОР) с 95% ДИ ОР.

При сравнении результатов лечения пациентов в группе метастазов колоректального рака в печени, при сопоставлении анатомических и паренхимосберегающих резекций, а также при подгрупповом анализе паренхимосберегающих резекций в зависимости от доступа с целью устранения конфаундинг–эффекта и улучшения статистической достоверности выполнили дополнительный анализ на основании оценок склонности.

В первичной выборке пациентов с метастазами колоректального рака в печени, в которой проводилось сравнение анатомических и паренхимосберегающих резекций, на основании оценок склонности выполнили псевдорандомизацию с последующим анализом непосредственных и отдаленных результатов в полученной выборке.

При подгрупповом анализе отдаленных результатов паренхимосберегающих резекций при метастазах колоректального рака в

печени в зависимости от доступа был применен метод обратного взвешивания вероятности лечения. На основании оценок склонности на пациентов рассчитывали их вес в выборке:

- $1 /$  оценка склонности – для основной группы (лапароскопические паренхимосберегающие резекции);
- $1 / (1 -$  оценка склонности) – для контрольной группы (открытые паренхимосберегающие резекции).

Полученные веса были введены в математическое модели для построения кривых выживаемости по Каплан – Мейеру и в модель регрессионного анализа Кокса. Во всех случаях статистически значимым считали  $p$  – значение  $< 0,05$ .

## **ГЛАВА 3. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА РЕЗЕКЦИИ**

Резекция печени при метастазах колоректального рака остается наиболее эффективным методом лечения. Однако, вопрос выбора метода резекции стоит остро. Многие авторы считают, что анатомические резекции позволяют достичь более благоприятных отдаленных результатов, потому что вместе с опухолью удаляется и зона регионарного обсеменения опухоли, что снижается вероятность положительного края резекции, зачастую за счет удаления здоровой паренхимы печени. В противоположность данной идеи паренхимосберегающие резекции направлены на сохранение максимального объема здоровой функционально активной печеночной ткани, что вместе с современными достижениями химиотерапии позволяет достичь сопоставимых отдаленных результатов при лучших непосредственных результатах.

Задача данной главы – провести сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения пациентов с метастазами колоректального рака в печени в зависимости от типа резекции с целью определения эффективности методики паренхимосберегающих резекций как в отношении непосредственных, так и в отношении отдаленных результатов.

### **3.1. Характеристика групп сравнения**

В сформированной выборке 51 пациенту выполнили паренхимосберегающую, а 25 пациентам анатомическую резекцию печени. Первоначально группы сравнивали по основным и опухолевым характеристикам с целью выявления неоднородности выборки и наличия статистически значимой разницы в отношении предоперационных факторов.

При сравнении групп выявлено, что они сопоставимы по возрасту, полу, ИМТ и категории предоперационного риска по шкале ASA. Характер метастатического поражения также был аналогичен. У пациентов, которым выполняли паренхимосберегающие резекции, отмечалась тенденция к более частому множественному поражению печени ( $p = 0,088$ ). В группе анатомических резекций медиана максимального размера удалённых опухолевых узлов ( $p = 0,005$ ) и коэффициент опухолевой нагрузки ( $p = 0,026$ ), отражающие опухолевую нагрузку, были достоверно выше. Предоперационный объём печени был сопоставим, однако объём опухоли был больше в группе анатомических резекций ( $p = 0,023$ ). Расположение опухолевых узлов в технически сложных 7 и 8 сегментах печени не различалось между группами. При паренхимосберегающих резекциях значительно чаще применяли лапароскопический доступ. Результаты анализа представлены в таблице № 3.1.

Наличие различий в предоперационных факторах может оказывать влияние как не непосредственные, так и на отдаленные результаты. В связи с этим, для увеличения достоверности полученных данных, была выполнена псевдорандомизация с целью устранения влияния конфаундеров на результаты исследования.

На основании статистически значимых различий, в исследуемых выборках для расчета оценок склонности были выбраны 4 фактора:

1. Максимальный размер узла.
2. Коэффициент опухолевой нагрузки.
3. Лапароскопический доступ при резекции печени.
4. Объем опухоли.

Таблица № 3.1. Характеристики пациентов в группах анатомических и паренхимосберегающих резекций печени.

Критерий	ПС (N = 51)	АН (N = 25)	p
Возраст Ме (Q25%-Q75%) (в годах)	62 (53-70)	65 (58-70)	0,385
ИМТ Ме (Q25%-Q75%)	26 (23-29)	25 (23-28)	0,669
ASA > 2, абс. (%)	4/51 (7,8%)	3/25 (12%)	0,678
Пол (М/Ж), абс.	24/27	11/14	0,802
Множественный характер поражения, абс. (%)	31/51 (60,8%)	10/25 (40%)	0,088
Билобарный характер поражения, абс. (%)	23/51 (45,1%)	8/25 (32%)	0,275
Синхронность метастатического поражения, абс. (%)	28/51 (54,9%)	9/25 (36%)	0,121
Симультанный характер операции, абс. (%)	19/51 (37,3%)	6/25 (24%)	0,248
Поражение печени на фоне ХТ, абс. (%)	31/51 (60,8%)	14/25 (56%)	0,690
Количество курсов предоперационной ХТ, Ме (Q25% - Q75%)	3 (0 – 8 )	2 (0 – 8 )	0,598
Количество узлов, Ме (Q25% - Q75%)	2 (1-4)	1 (1-2)	0,173
Максимальный размер узла (мм), Ме (Q25%-Q75%)	2,7 (1,7 - 4)	5 (2,3 – 7,5)	<b>0,005*</b>
Коэффициент опухолевой, Ме (Q25%-Q75%)	3,77 (2,82 – 5,38)	5,38 (3,40 – 8,8)	<b>0,026*</b>
Объем печени до операции (см <sup>3</sup> ), Ме (Q25%-Q75%)	1380,54 (1176,19 – 1570,39)	1391,21 (1149 – 1531,82)	0,781
Объем опухоли (см <sup>3</sup> ), Ме (Q25%-Q75%)	12,83 (2,14 - 32,37)	35,15 (9,65 - 139,33)	<b>0,023*</b>
Расположение в 7/8 сегментах печени, абс. (%)	31/51 (60,8%)	15/25 (60%)	0,948
Лапароскопический доступ, абс. (%)	25/51 (49%)	4/25 (16%)	<b>0,005*</b>

Примечания: ПС – паренхимосберегающие резекции; АН – анатомические резекции; КОН – коэффициент опухолевой нагрузки; Ме – медиана; ИМТ – индекс массы тела; ХТ – химиотерапия.

На основании полученных оценок склонности пациенты были сопоставлены в соотношении 1: 1. После чего была получена новая выборка из 30 пациентов: по 15 пациентов в каждой группе.

Полученные после псевдорандомизации выборки были сопоставимы по возрасту, полу, ИМТ и степени предоперационного риска по шкале ASA. Отмечались различия в характере метастатического поражения: множественные ( $p = 0,011$ ) и билобарные ( $p = 0,109$ ) метастазы встречались чаще в группе паренхимосберегающих резекций. Частота синхронных метастазов и симультанных операций была сопоставима. Количество метастатических узлов, их размеры и коэффициент опухолевой нагрузки были сопоставимы между группами. Это отражает стратегию ведения пациентов: при множественных и билобарных метастазах мы чаще выполняли паренхимосберегающие резекции для сохранения большего объёма печени и снижения риска острой послеоперационной печеночной недостаточности. Лапароскопический доступ применяли в обеих группах с сопоставимой частотой. При равных объёмах опухоли, исходный объём интактной печени был меньше в группе паренхимосберегающих резекций, что соответствует практике применения паренхимосберегающих методик у пациентов с ограниченным функциональным резервом печени. Таким образом, будет логично ожидать, что после резекции печени в нашей выборке объем печеночного остатка будет значительно меньше в группе паренхимосберегающих резекций по сравнению с анатомическими резекциями ввиду исходных различий в объемах. Результаты сравнения групп представлены в таблице № 3.2.

Таблица 3.2. Характеристики пациентов в группах анатомических и паренхимосберегающих резекций печени после псевдорандомизации

Критерий	ПС (N = 15)	AH (N = 15)	P
Возраст Me (Q25%-Q75%) (в годах)	62 (53 – 66 )	62 (57 – 70 )	0,902
ИМТ Me (Q25%-Q75%)	26 (23 – 30 )	25 (23 – 28 )	0,436
ASA > 2, абс. (%)	1/15 (6,7%)	2/15 (13,3%)	0,543
Пол (М/Ж), абс.	9/6	6/9	0,273
Множественное поражение, абс. (%)	11/15 (73,3%)	4/15 (26,7%)	<b>0,011*</b>
Билобарный характер поражение, абс. (%)	7/15 (46,7%)	2/15 (13,3%)	0,109
Синхронность метастатического поражения, абс. (%)	11/15 (73,3%)	6/15 (40%)	0,065
Симультанный характер операции, абс. (%)	7/15 (46,7%)	4/15 (26,7%)	0,256
Поражение печени на фоне ХТ, абс. (%)	8/15 (53,3%)	7/15 (46,7%)	0,715
Количество курсов предоперационной, Me (Q25%-Q75%)	3 (0 – 9)	-	0,539
Количество узлов, Me (Q25%-Q75%)	2 (1 - 4)	1 (1 - 3)	0,233
Максимальный размер узла (мм), Me (Q25%-Q75%)	3 (1,5 – 5,5)	3 (1,5 – 4,5)	0,935
KOH, Me (Q25%-Q75%)	4,27 (2,87 – 5,85)	3,73 (2,5 – 6,7)	0,486
Объем печени до операции (см <sup>3</sup> ), Me (Q25%-Q75%)	1271,05 (1145,01 - 1496,89)	1443,17 (1165,54 - 1534,14)	0,586
Объем опухоли (см <sup>3</sup> ), Me (Q25%-Q75%)	21,95 (4,67 - 39,17)	25,94 (8,96 - 91,48)	0,166
Расположение в 7/8 сегментах печени, абс. (%)	8/15 (53,3%)	7/15 (46,7%)	0,715
Лапароскопический доступ, абс. (%)	5/15 (33,3%)	4/15 (26,7%)	1

Примечания: ПС – паренхимосберегающие резекции; AH – анатомические резекции; KOH – коэффициент опухолевой нагрузки; Me – медиана; ИМТ – индекс массы тела; ХТ – химиотерапия.

### **3.2. Оценка непосредственных результатов паренхимасберегающих и анатомических резекций при метастазах колоректального рака в печени**

При анализе непосредственных результатов в сравниваемых группах до псевдорандомизации выявлено, что длительность паренхимосберегающих резекций (Ме 235 (180 - 315)) меньше по сравнению анатомическими (Ме 280 (207 - 317);  $p = 0,266$ ). В группе анатомических резекций длительность пребывания в стационаре после операции была больше (Ме 17 (12 - 20)) по сравнению с группой паренхимосберегающих резекций (Ме 13 (11 - 17)). При этом отмечалась тенденция к статистической достоверности полученных данных ( $p = 0,077$ ). Объем интраоперационной кровопотери статистически достоверно ( $p = 0,032$ ) больше при анатомических резекциях (Ме 500 (250 - 725)) по сравнению с паренхимосберегающими (Ме 300 (150 - 500)). Медиана объема печеночного остатка была большей в группе паренхимосберегающих резекций ( $1302,78 \text{ см}^3$  против  $1154,16 \text{ см}^3$ ).

Анализ непосредственных результатов после псевдорандомизации показал, что длительность операции и кровопотеря были сопоставимы в обеих группах. Длительность пребывания в стационаре была меньше при паренхимосберегающих резекциях (12 против 18 дней). Частота послеоперационных осложнений достоверно не различалась между группами. Положительный край резекции при паренхимосберегающих вмешательствах встречался в 26,7% случаев, что отражает стремление к минимально возможному краю резекции. Непосредственные результаты хирургического лечения представлены в таблице 3.3.

Особый интерес представляет оценка объема печеночного остатка в выборке после псевдорандомизации. При изначально большем объеме интактной печени в группе анатомических резекций (Ме 1443,17 против 1271,05) и сопоставимых объемах опухоли (Ме 25,94 против 21,95) объем печеночного остатка был также сопоставим (Ме 1169,52 против 1170,19).

Медиана объема удаляемой печеночной ткани в группе анатомических резекций составила 273,65 см<sup>3</sup> против 100,86 см<sup>3</sup> при паренхимосберегающих резекциях. Таким образом, при исходно меньшем объеме интактной печени при паренхимосберегающих резекциях объем печеночного остатка в группах сопоставим, что говорит о сохранении большего объема печени в данной группе.

Таблица № 3.3. Сравнение непосредственных результатов анатомических и паренхимосберегающих резекций печени при метастазах колоректального рака.

Критерий	До псевдорандомизации			После псевдорандомизации		
	ПС	АН	P	ПС	АН	P
Длительность операции (минуты), Me (Q25%-Q75%)	235 (180 - 315)	280 (207 - 317)	0,266	310 (200 - 400)	280 (175 - 320)	0,744
Длительность пребывания в стационаре после операции (дни), Me (Q25%-Q75%)	13 (11 - 17)	17 (12 - 20)	0,077	13 (12 - 17)	18 (12 - 21)	0,126
Кровопотеря (мл), Me (Q25%-Q75%)	300 (150 - 500)	500 (250 - 725)	<b>0,032</b> *	500 (300 - 1000)	500 (300 - 800)	0,806
Послеоперационные осложнения, абс. (%)	10/51 (19,6%)	5/25 (20%)	0,968	3/15 (20%)	3/15 (20%)	1
Объем печени после операции (см <sup>3</sup> ), Me (Q25%-Q75%)	1302,78 (1070,8 6 - 1500,83 )	1154,16 (916,34 - 1479,03 )	0,149	1170,19 (1057,15 - 1461,20)	1169,52 (964,13 - 1507,5)	0,923
Положительный край резекции, абс. (%)	10/51 (19,6%)	4/25 (16%)	0,703	4/15 (26.7%)	0	0,100

Примечания: АН – анатомические резекции; ПС – паренхимосберегающие резекции.

Анализ послеоперационных осложнений проводился в соответствии с классификацией Clavien – Dindo. Структура послеоперационных осложнений представлена в таблице №3.4.

Таблица №3.4. Структура и частота послеоперационных осложнений в зависимости от типа резекции.

Осложнение по Clavien — Dindo	До псевдорандомизации		После псевдорандомизации	
	АН (5)	ПС (10)	АН (3)	ПС (3)
I	1	1	—	1
II	—	—	—	—
IIIА	2	6	—	2
IIIВ	—	3	—	—
IVA	—	—	1	—
IVB	1	—	1	—
V	1	—	1	—

Примечания: АН – анатомические резекции; ПС – паренхимосберегающие резекции.

Анализ показал, что группы сопоставимы по количеству послеоперационных осложнений. При оценке их структуры выявлено, что для паренхимосберегающих резекций не характерны тяжелые послеоперационные осложнения и летальные исходы (группа IV и V по классификации Clavien – Dindo). При этом пациенты этой группы имели меньший объём сохранной печени до операции и более сложный характер метастатического поражения — факторы, которые обычно ухудшают непосредственные результаты хирургического лечения. Тем не менее, наши данные свидетельствуют, что паренхимосберегающие резекции переносятся пациентами лучше, поскольку при более неблагоприятной предоперационной картине непосредственные результаты значительно лучше.

В структуре осложнений доминирующими были гидроторакс, наружный желчный свищ и ограниченное жидкостное скопление в брюшной

полости. В 2 случаях была выполнена ревизия по поводу несостоятельности анастомоза при симультанных резекциях печени и толстой кишки. В одном случае была выявлена острая задержка мочи, потребовавшая эпидуральной анестезии. У 1 пациента в раннем послеоперационном периоде выявлен острый инфаркт миокарда. Была выполнена коронарная ангиография, стентирование коронарных сосудов.

В группе анатомических резекций отметили 2 случая ОПН. Оба случая отнесли к группе С, согласно классификации ISGLS. При этом 1 случай ОПН привел к летальному исходу: пациент умер в раннем послеоперационном периоде от полиорганной недостаточности на фоне тяжелой послеоперационной печеночной недостаточности.

Таким образом, проведенный нами анализ непосредственных результатов хирургического лечения пациентов с метастазами колоректального рака в печени указывает на преимущества паренхимосберегающих резекций в отношении непосредственных результатов. Эти операции характеризуются сохранением большего объема печени, более быстрым восстановлением пациентов, менее тяжелыми послеоперационными осложнениями и отсутствием летальных исходов в нашей выборке.

### **3.3 Анализ отдаленных результатов паренхимосберегающих и анатомических резекций в первичной выборке.**

Медиана наблюдения в выборке составила 20,8 месяцев. Процент общей и безрецидивной выживаемости в период 1, 2-х и 3-х лет представлены в таблицах № 3.5. и 3.6.

Анализ показал, что процент общей выживаемости в периоды 1, 2 и 3 лет в исследуемых группах значимо не отличаются. Отмечается тенденция к большей безрецидивной выживаемости в группе анатомических резекций, что может быть связано с большей частотой множественного характера

поражения при паренхимосберегающих резекциях после псевдорандомизации.

Таблица № 3.5. Процент общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от типа резекции до псевдорандомизации

Тип резекции	ОВ			БВ		
	12	24	36	12	24	36
Анатомические	87,9%	70,9%	59,3%	42,5%	34,5%	24,5%
Паренхимосберегающие	91%	79,6%	63,4%	39,4%	23,9%	21,9%

Примечания: ОВ – общая выживаемость; БВ – безрецидивная выживаемость.

Таблица № 3.6. Процент общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от типа резекции после псевдорандомизации

Тип резекции	ОВ			БВ		
	12	24	36	12	24	36
Анатомические	85,4%	75,9%	65,4%	44,2%	38,9%	22,8%
Паренхимосберегающие	91,1%	79,6%	79,6%	29,4%	20,8%	20,8%

Примечания: ОВ – общая выживаемость; БВ – безрецидивная выживаемость.

С целью более точного анализа и выявления статистической достоверности различий, выполнен анализ выживаемости по Каплану – Мейеру с вычислением р – значения на основании логрангового теста, который позволяет сопоставить выживаемость пациентов в каждой временной точке, что делает этот метод более точным и достоверным.

На графиках 1 и 2 представлены кривые общей и безрецидивной выживаемости по Каплану – Мейеру до псевдорандомизации. Медиана общей выживаемости была выше в группе паренхимосберегающих резекций (63 против 40 месяцев). Медиана безрецидивной выживаемости была сопоставима и составила 10,8 месяцев в группе паренхимосберегающих резекций и 11,5 месяцев в группе анатомических резекций. Полученные отличия как в отношении общей ( $p = 0,715$ ), так и в отношении безрецидивной выживаемости ( $p = 0,672$ ) статистически незначимы.

На графиках 3 и 4 представлены кривые выживаемости по Каплану – Мейеру для общей и безрецидивной выживаемости после проведения псевдорандомизации. Статистически значимой разницы при анализе полученных результатов найдено не было: р-значение для общей выживаемости составило 0,769, а для безрецидивной выживаемости – 0,295. Медиана общей выживаемости составила 49,2 месяцев в группе паренхимосберегающих резекций, а в группе анатомических – медиана не достигается. Медиана безрецидивной выживаемости в исследуемой группе составила 8,4 месяца против 10 месяцев в группе контроля.

Анализ выживаемости по Каплану – Мейеру позволяет выявить различия в выживаемости в сравниваемых группах. Однако, он не учитывает влияние исследуемого фактора, в данном случае типа резекции, на выживаемость. В связи с этим, с целью оценки непосредственного влияния типа резекции на общую и безрецидивную выживаемость, был проведен регрессионный анализ Кокса. Результаты представлены в таблицах № 3.7. и 3.8.

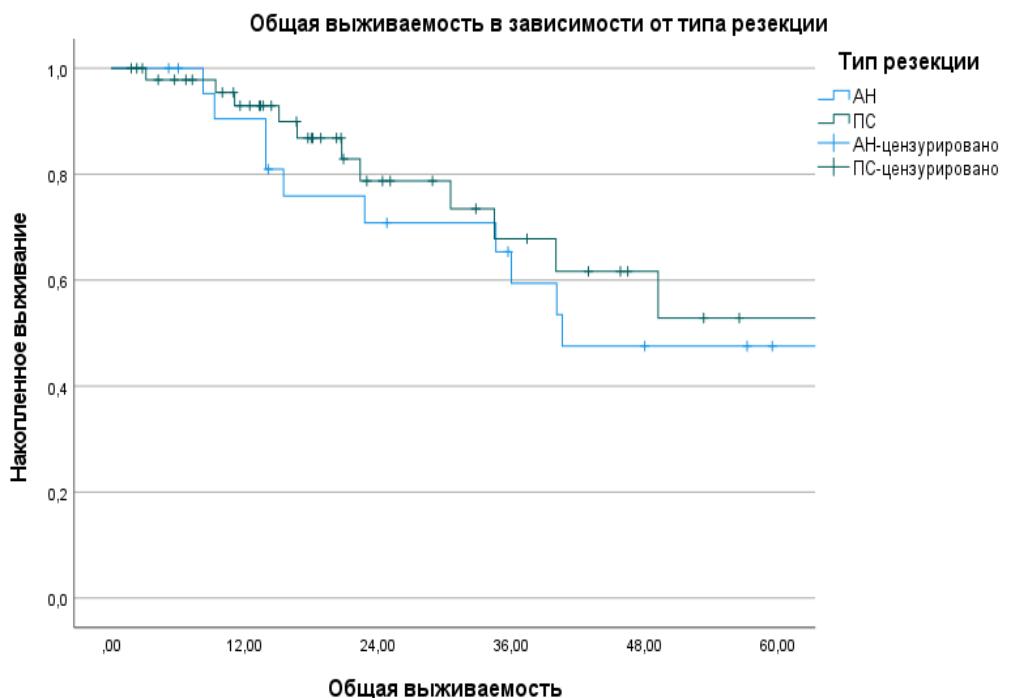


График 1. Общая выживаемость в зависимости от типа резекции в первичной выборке; АН – анатомические резекции; ПС – паренхимосберегающие резекции.

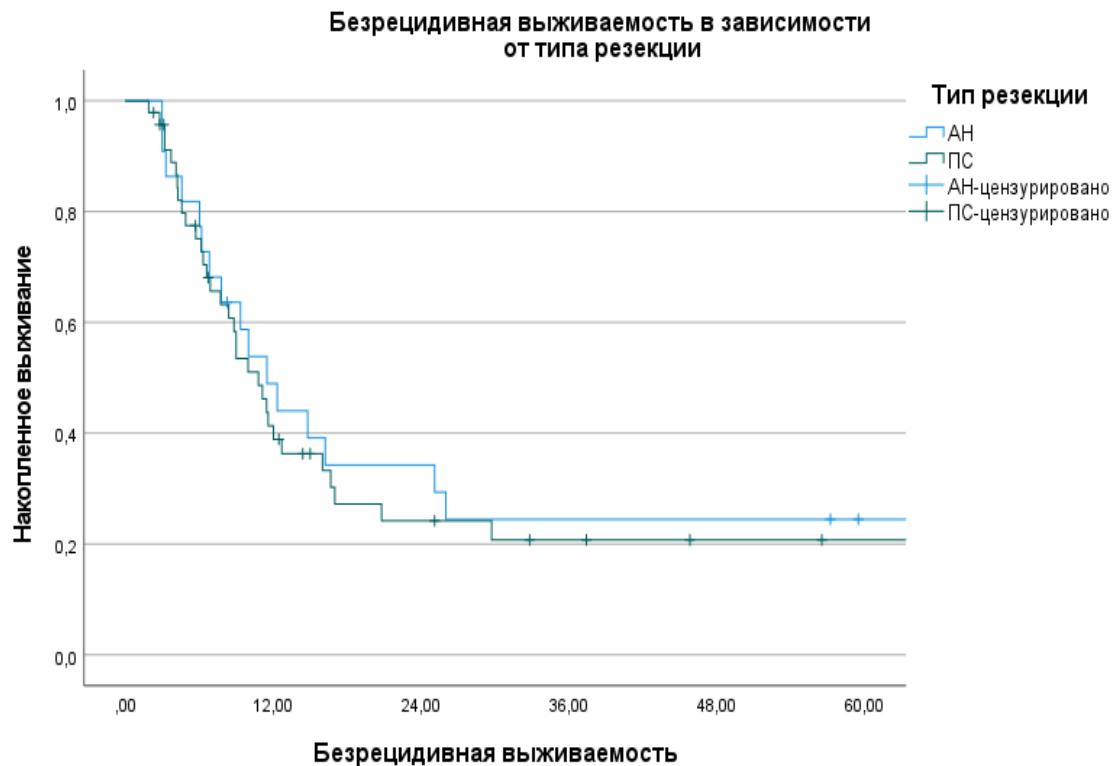


График 2. Безрецидивная выживаемость в зависимости от типа резекции в первичной выборке; АН – анатомические резекции; ПС – паренхимосберегающие резекции.

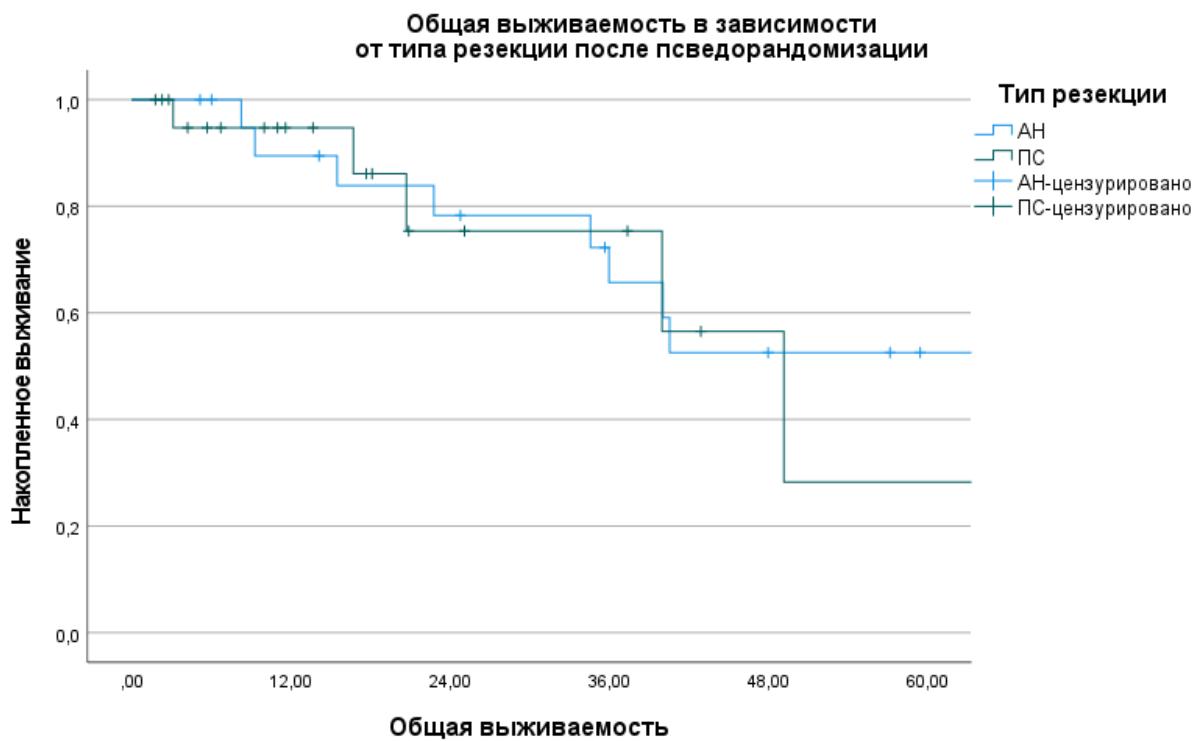


График 3. Общая выживаемость в зависимости от типа резекции после псевдорандомизации; АН – анатомические резекции; ПС – паренхимосберегающие резекции.

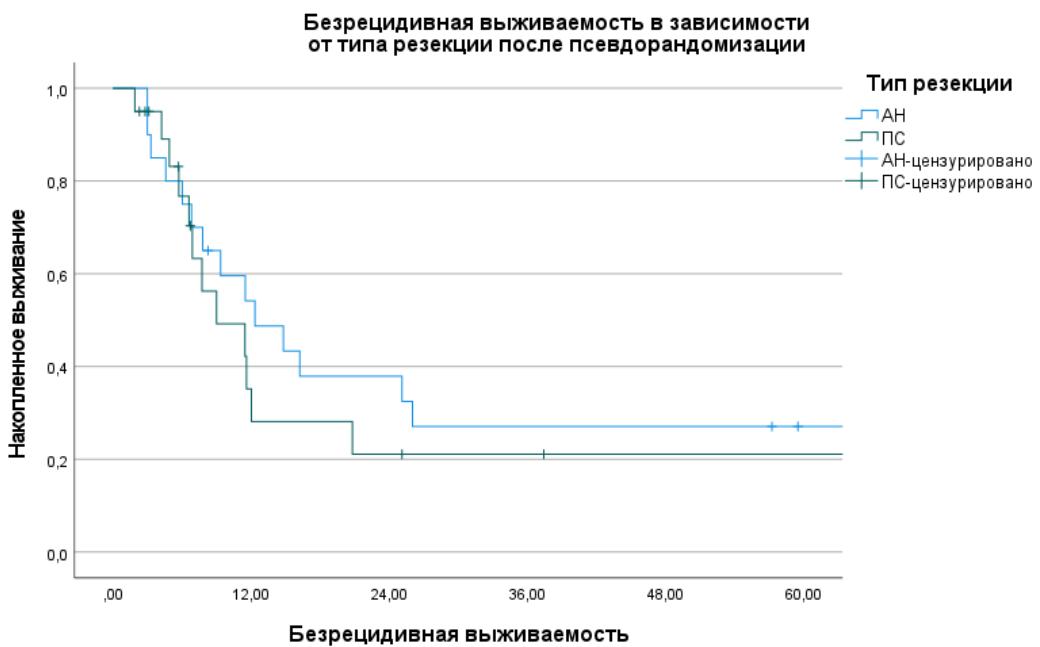


График 4. Безрецидивная выживаемость в зависимости от типа резекции после псевдорандомизации; АН – анатомическое резекции; ПС – паренхимосберегающие резекции.

Результаты регрессионного анализа Кокса также демонстрируют отсутствие статистически значимого влияния типа резекции на общую и безрецидивную выживаемость пациентов в сравниваемых группах до и после псевдорандомизации.

Частота локального рецидива была сопоставима в исследуемых группах и составила 8% при анатомических и 9,8% при паренхимосберегающих резекциях ( $p = 1$ ).

Таблица № 3.7. Результаты регрессионного анализа Кокса для определения зависимости общей и безрецидивной выживаемости от типа резекции.

	Фактор	$\beta$ — коэффициент	р-значение	ОР	95% ДИ ОР
Общая выживаемость	Тип резекции	-0,158	0,716	0,854	0,365 – 1,997
Безрецидивная выживаемость		0,130	0,673	1,138	0,624 – 2,078

ОР – отношение рисков; 95% ДИ ОР – 95% доверительный интервал отношения рисков.

Таблица 3.8. Результаты регрессионного анализа Кокса для определения зависимости общей и безрецидивной выживаемости от типа резекции после псевдорандомизации.

		$\beta$ -коэффициент	р-значение	ОР	95% ДИ ОР
Общая выживаемость	Тип резекции	0,227	0,770	1,255	0,274 – 5,740
Безрецидивная выживаемость		0,500	0,301	1,649	0,639 – 4,255

ОР – отношение рисков; 95% ДИ ОР – 95% доверительный интервал отношения рисков.

Проведенный анализ непосредственных и отдаленных результатов показал, что для паренхимосберегающих резекций характерны лучшие непосредственные результаты. В исследуемой группе длительность пребывания в стационаре после операции меньше, характерная меньшая частота развития ОПН и меньшая вероятность летального исхода. При этом важно учитывать, что в полученной после псевдорандомизации выборке предоперационная картина была хуже в группе паренхимосберегающих резекций: для данной группы была характерна большая частота множественного поражения, больший КОН и меньший изначальный объем печени. Однако, указанные преимущества данных операций все же сохранялись. Анализ частоты и структуры послеоперационных осложнений показал, что при сопоставимой частоте послеоперационных осложнений более тяжелые осложнения встречались в группе анатомических резекций, что вновь указывает на преимущества паренхимосберегающих резекций. При анализе отдаленных результатов значимых отличий в выборках нами получено не было. При этом, при большей частоте положительного края резекции в исследуемой группе, частота локального рецидива значимо не отличалась.

### **3.4. Типы паренхимосберегающих резекций**

Паренхимосберегающие резекции отличаются значительной вариабельностью: от удаления небольших периферически расположенных подкапсулевых узлов и заканчивая комплексными операциями высокого уровня сложности при множественном и билобарном поражении. Это создает выраженную гетерогенность в выборке пациентов при анализе результатов хирургических вмешательств. На основании анализа опыта выполненных нами резекций печени мы выделили несколько основных типов паренхимосберегающих резекций.

Первый тип паренхимосберегающих резекций мы выполняли при солитарном метастатическом поражении печени: вовлечен один сегмент с одним резектабельным узлом. Данный тип операций является альтернативой стандартным сегментэктомиям, который позволяет сохранить больший объем функционально активной печеночной ткани (рис. 4). Этот вариант операций относится к наиболее простому типу паренхимосберегающих резекций и характеризуется минимальной частотой осложнений.

Второй тип паренхимосберегающих резекций мы выполняли при множественном поражении печени с вовлечением нескольких сегментов. В таких ситуациях возможно выполнение резекций нескольких сегментов печени. Однако, удаление нескольких сегментов может серьезно уменьшить печеночный резерв, который играет ключевую роль в дальнейшем лечении пациентов, давая возможность проводить адьюvantную химиотерапию и, при необходимости, выполнять повторные резекции печени. Помимо этого, выполнение би- и трисегментэктомий может повлечь за собой развитие ОППН, особенно у пациентов после множественных курсов химиотерапии. В связи с этим, паренхимосберегающая резекция в такой ситуации является более безопасной альтернативой анатомической резекции, которая позволяет достичь схожих отдаленных результатов (рис. 5).



Рисунок 4. Солитарный метастатический очаг с локализацией в S6 печени (первый тип паренхимосберегающих резекций печени).

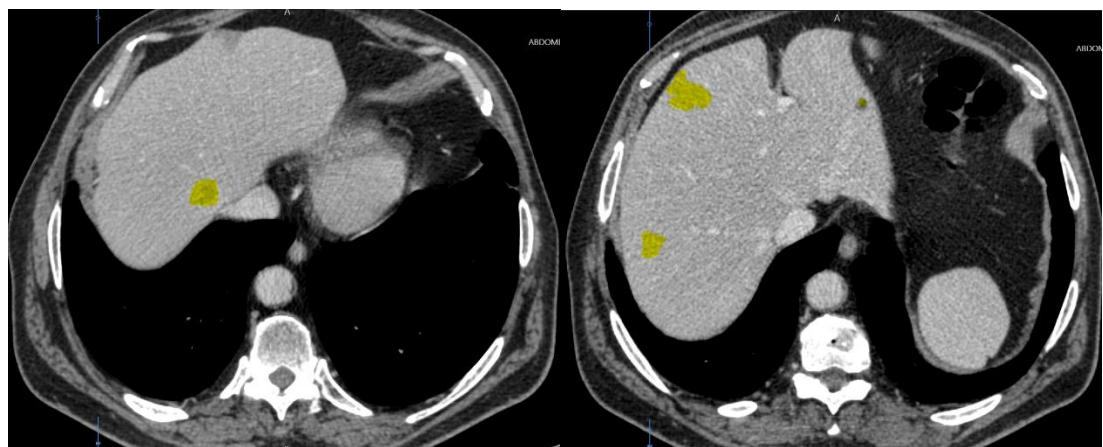


Рисунок 5. Множественное поражение S2, S5, S7 и S8 (второй тип паренхимосберегающих резекций печени).

Третий тип паренхимосберегающих резекций является технически наиболее сложным типом резекций. Эти операции мы выполняли при множественном билобарном метастатическом поражении печени. В такой ситуации выполнение стандартных анатомических резекций невозможно, так как задействованы обе доли и большинство сегментов. Альтернативой паренхимосберегающим резекциям в данном случае выступают двухэтапные резекции печени. Однако, далеко не всегда удается достичь желаемого прироста объема печеночного остатка. Кроме того, прирост объема не всегда соответствует приросту реального функционального резерва печени, а в

период между этапами при двухэтапных резекциях печени возможно развитие или прогрессирование метастатического поражения печени на фоне повышенного притока крови в печеночный остаток по системе воротной вены. Данных минусов лишены паренхимосберегающие резекции печени. Они переносятся лучше и характеризуются меньшей вероятностью развития ОППН, что позволяет пациентам быстрее приступить к адъювантной химиотерапии. Кроме того, данный тип резекций позволяет значительно расширить показания к резекции печени без необходимости в ожидании прироста объема печеночной ткани, что создает возможность выполнить резекции печени большему количеству пациентов (рис. 6).

Предлагаемые нами типы паренхимосберегающих резекций позволяют стандартизировать технически сложные и неоднородные операции. Выделение основных типов резекций позволяет в дальнейшем проводить анализ результатов в сходных по предоперационной картине группах, что способно улучшить наше представление о предикторах неблагоприятных исходов при данных операциях.

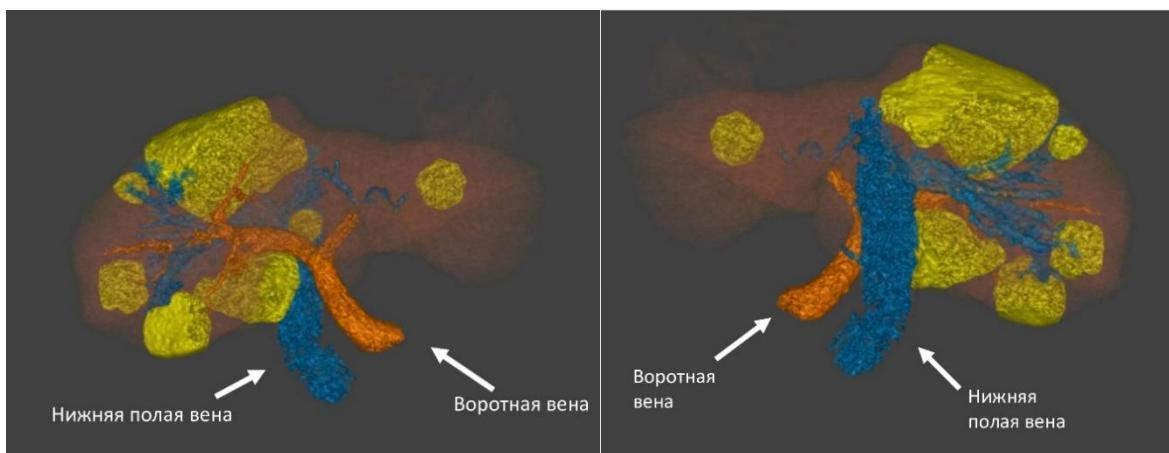


Рисунок 6. Множественное метастатическое поражение печени на фоне колоректального рака (третий тип паренхимосберегающих резекций печени).

Ряд факторов, таких как сосудистая инвазия, множественный билобарный характер поражения и малый функциональный резерв ранее расценивались нами как противопоказание к резекции. Основной проблемой в подобных ситуациях являлась техническая невозможность выполнения анатомических резекций печени ввиду опасений из-за низкого печеночного

остатка и высокого риска развития послеоперационных осложнений ввиду сосудистой инвазии опухоли. Однако, внедрение методики паренхимосберегающих резекций позволило повысить резектабельность в данной группе пациентов. Повышение резектабельности при множественном метастатическом поражении достигает за счет ряда факторов:

1. Повышение технической резектабельности опухолей за счет выполнения резекций на основании сосудистых коллатералей и туннелизации печени.
2. Отсутствие необходимости выполнения резекции печеночных вен за счет применения резекции по типу R1vasc.
3. Более бережное обращение с имеющимся печеночным резервом за счет минимального края резекции, что позволяет снизить вероятность развития ОППН.

Проведенный анализ результатов паренхимосберегающих резекций позволил нам сформулировать алгоритм выбора типа паренхимосберегающей резекции в зависимости от характера метастатического поражения. Алгоритм представлен в приложении 1. При солитарном метастатическом поражении печени мы предлагаем выполнять наиболее простой первый тип паренхимосберегающих резекций, что позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений. При множественном метастатическом поражении, по нашему мнению, сохранение адекватного печеночного резерва является предельно важным. Выполнение второго типа паренхимосберегающих резекций позволяет достичь этой цели, попутно снижая частоту осложнений. При наиболее тяжелой предоперационной картине с множественным билобарным метастатическим поражением и высоким риском развития ОППН третий тип паренхимосберегающих резекций является операций спасения, позволяющей повысить резектабельность у данной группы пациентов.

## **ГЛАВА 4. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ НА НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПАРЕНХИМОСБЕРЕГАЮЩИХ РЕЗЕКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ**

Химиотерапия у пациентов с метастазами колоректального рака в печени является неотъемлемым компонентом комплексного лечения. Она позволяет стабилизировать опухолевый процесс и зачастую добиться снижения опухолевой нагрузки. Сочетание химиотерапии и хирургического лечения позволяет достичь лучших отдаленных результатов. Однако, в погоне за отдаленными результатами, в попытке достичь наибольшего опухолевого ответа, применяют агрессивные схемы химиотерапии, которые повреждают печеночную паренхиму за счет своего токсического воздействия.

Опираясь на результаты анализа, представленные в первой главе, можно предположить, что пациентам с множественными билобарными метастазами и сниженным печеночным резервом целесообразно выполнять паренхимосберегающие резекции. Связано это с тем, что подобная картина метастатического поражения диктует необходимость сохранения большего объема печеночного резерва с целью избежания развития ОПН. В то же время, подобная картина опухолевого процесса диктует необходимость химиотерапевтической стабилизации на предоперационном этапе. В связи с этим, мы предполагаем, что токсические эффекты предоперационной химиотерапии более ярко выражены в группе паренхимосберегающих резекций. В данной главе мы провели анализ влияния предоперационной химиотерапии на непосредственные результаты паренхимосберегающих резекций печени.

### **4.1. Характеристика групп сравнения**

Для выполнения поставленной задачи нами была использована группа из 51 пациента с метастазами колоректального рака в печени, которым была выполнена паренхимосберегающая резекция. Далее пациенты были

разделены на 2 группы в зависимости от проведения предоперационной химиотерапии. Сопоставление групп представлено в таблице 4.1.

Таблица 4.1 Сопоставление групп в зависимости от проведения предоперационной химиотерапии при метастазах колоректального рака в печени.

Критерий	Без ХТ (N = 20)	с ХТ (N = 31)	P
Возраст Ме (Q25%-Q75%) (в годах)	65 (58 - 72)	57 (51 - 68)	0,072
ИМТ Ме (Q25%-Q75%)	26 (23 - 30)	26 (23 - 28)	0,635
ASA > 2, абс. (%)	2/20 (10%)	2/31 (6,5%)	0,640
Пол (М/Ж), абс.	11/9	13/18	0,361
Множественное поражение, абс. (%)	8/20 (40%)	23/31 (74,2%)	<b>0,015*</b>
Билобарное поражение, абс. (%)	7/20 (35%)	16/ 31 (51,6%)	0,244
Синхронность метастатического поражения, абс. (%)	14/20 (70%)	14/31 (45,2%)	0,082
Симультантный характер операции, абс. (%)	13/20 (65%)	6/31 (19,4%)	<b>0,001*</b>
Количество узлов, Ме (Q25%-Q75%)	1,5 (1 – 2,75)	2 (1 - 5)	0,207
Максимальный размер узла (мм), Ме (Q25%-Q75%)	2,85 (1,5 – 3,5)	2,5 (2 – 4,5)	0,706
Коэффициент опухолевой нагрузки, Ме (Q25%-Q75%)	3,19 (2,79 – 4,23)	4,10 (2,82 – 5,59)	0,380
Расположение в 7-8 сегментах печени, абс. (%)	12/20 (60%)	19/31 (61,3%)	0,927
Лапароскопический доступ, абс. (%)	13/20 (65%)	12/31 (38,7%)	<b>0,067</b>

Примечания: Ме – медиана; ИМТ – индекс массы тела; ХТ – химиотерапия.

Полученные группы сопоставимы по критериям возраста, ИМТ, риску по шкале ASA и половому распределению пациентов. При множественном характере метастатического поражения достоверно чаще применяли предоперационную химиотерапию (74,2% против 40%). При этом, частота билобарного и синхронного характера метастатического поражения не отличалась. Симультанные операции достоверно чаще ( $p = 0,001$ ) выполняли в группе без предоперационной химиотерапии, что логично, так как сама

тактика симультанных операций предполагает выполнение резекции печени до применения предоперационной химиотерапии одновременно с резекцией толстой кишки. Количественные характеристики, отражающие опухолевую нагрузку в группах, не отличались. Отмечается тенденция к более частому применению лапароскопического доступа в группе без предоперационной химиотерапии (38,7% против 65%), что может быть связано с большой частотой множественного поражения печени в группе с предоперационной химиотерапией. В исследуемых группах опухоли располагались в технически сложных 7 и 8 сегментах печени с одинаковой частотой.

#### **4.2. Непосредственные результаты резекций печени в зависимости от применения предоперационной химиотерапии**

Анализ непосредственных результатов показал, что в группе без предоперационной химиотерапии медиана длительности операции была достоверно выше (310 против 200;  $p = 0,002$ ). Медиана длительности пребывания в стационаре после операции и объем кровопотери без достоверной разницы. Отмечается достоверно большая частота послеоперационных осложнений в группе с предоперационной химиотерапией (29% против 5%;  $p = 0,035$ ). Частота положительного края резекция без статистически значимых отличий. Непосредственные результаты хирургического лечения в исследуемых группах представлены в таблице 4.2.

Таким образом, получены крайне неоднозначные данные, трактовка которых представляет определенные трудности. Большая частота множественного характера поражения печени в группе с предоперационной ХТ может приводить к большей частоте послеоперационных осложнений. В то же время, в группе без предоперационной ХТ чаще применялся лапароскопический доступ, что может так же влиять на частоту послеоперационных осложнений, уменьшая ее. В связи с этим, для выявления истинного влияния фактора предоперационной ХТ на

непосредственные результаты проведен регрессионный анализ. Результаты представлены в таблицах 4.3. и 4.4.

Таблица 4.2. Непосредственные результаты паренхимосберегающих резекций у пациентов с метастазами колоректального рака в печени в зависимости от предоперационной ХТ.

Критерий	Без ХТ	ХТ	P
Длительность операции (минуты), Me (25%-75%)	310 (218 - 388)	200 (155 - 245)	<b>0,002*</b>
Длительность пребывания в стационаре после операции (дни), Me (25%-75%)	13 (12 - 15)	12 (11 - 21)	0,930
Кровопотеря (мл), Me (25%-75%)	300 (162,5 - 500)	300 (100 - 600)	0,854
Послеоперационные осложнения, абс. (%)	1/20 (5,0%)	9/31 (29%)	<b>0,035*</b>
Положительный край резекции, абс. (%)	3/20 (15%)	7/31 (22,6%)	0,506

Примечания: ХТ – химиотерапия.

В отношении длительности операции по результатам линейного регрессионного анализа выявлена статистическая достоверность влияния фактора предоперационной химиотерапии ( $p = 0,002$ ). При этом, отрицательный  $\beta$  – коэффициент говорит о том, что при применении предоперационной ХТ длительность операции уменьшается.

В отношении длительности пребывания в стационаре после операции и кровопотери статистическая достоверность полученных результатов не достигнута, однако, положительный  $\beta$  – коэффициент может указывать на то, что данный фактор может увеличивать длительность пребывания пациента в стационаре после операции и объем кровопотери во время операции. Бинарный логистический регрессионный анализ показал достоверное влияние предоперационной химиотерапии на возникновения осложнений ( $p = 0,045$ ) При этом, положительный  $\beta$  – коэффициент указывает на прямую взаимосвязь между применением предоперационной химиотерапии и риском развития осложнений.

Таблица 4.3 Линейный регрессионный анализ влияния факта предоперационной химиотерапии на непосредственные результаты.

Фактор	Применение предоперационной химиотерапии		
	$\beta$ – коэффициент	t – значение	p – значение
Длительность операции	-0,425	-3,283	<b>0,002*</b>
Длительность пребывания в стационаре после операции	0,106	0,743	0,461
Кровопотеря	0,075	0,525	0,602

Таблица 4.4 Бинарный логистический регрессионный анализ влияния факта проведения химиотерапии на вероятность возникновения осложнений.

Фактор	Частота возникновения осложнений		
	$\beta$ -коэффициент	p	ОШ (95% ДИ ОШ)
Применение предоперационной ХТ	2,051	0,045	7,773 (1,901 – 67,079)

Суммируя проведенный анализ можно заключить, что проведение химиотерапии при метастазах колоректального рака в печени перед планируемой паренхимосберегающей резекцией печени может иметь как положительные, так и отрицательные стороны. Отмечается явное уменьшение длительности операции на фоне проведенной химиотерапии. Также выявлено, что предоперационная химиотерапия достоверно увеличивает вероятность возникновения послеоперационных осложнений в группе паренхимосберегающих резекций при метастазах колоректального рака в печени.

Применение химиотерапии позволяет добиться более благоприятной предоперационной картины за счет уменьшения количества и, в некоторых случаях, размеров метастатических узлов, что сокращать длительность операции. Применение регрессионного анализа демонстрирует непосредственное влияние факта проведения химиотерапии, как независимого предиктора, на длительность операции: химиотерапия позволяет уменьшить ее.

Роль химиотерапии в комплексном лечении метастазов колоректального рака в печени остается предметом споров. Согласно клиническим рекомендациям Министерства Здравоохранения Российской Федерации, а также ряду зарубежных авторов, резекция печени используется в качестве основного метода лечения без неоадъюватной химиотерапии при резектабельном характере метастатического поражения [120,121]. Однако, единые критерии резектабельности метастазов не установлены, что создает проблему в определении группы пациентов, которым показана резекция без проведения неоадъювантной химиотерапии. В то же время, неоадъювантная химиотерапия, согласно исследованиям, чаще применяется при тяжелой предоперационной картине с целью повышения резектабельности и стабилизации опухолевого процесса. Однако повышение резектабельности и улучшение прогноза даются большой ценой – снижением функционального резерва и повышением частоты послеоперационных осложнений. В связи с этим, мы предполагаем, что применение предоперационной химиотерапии в контексте паренхимосберегающих резекций печени имеет смысл при метастатическом поражении с высокой опухолевой нагрузкой. В технически несложных случаях, когда возможно выполнение паренхимосберегающей резекции печени без высокой вероятности развития ОПН, применения химиотерапии, по нашему мнению, стоит избегать с целью уменьшения вероятности послеоперационных осложнений.

## **ГЛАВА 5. СРАВНЕНИЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ И ОТКРЫТЫХ ПАРЕНХИМОСБЕРЕГАЮЩИХ РЕЗЕКЦИЙ ПРИ МЕТАСТАЗАХ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ**

Лапароскопические резекции печени зарекомендовали себя как безопасный метод хирургического лечения пациентов со злокачественным новообразованиями. Однако, вопрос сравнения лапароскопического и открытого доступов при паренхимосберегающих резекциях изучен недостаточно. Онкологическая эффективность и хирургическая безопасность выполнения лапароскопических паренхимосберегающих резекций встает особенно остро, когда речь заходит о множественных и билобарных метастазах. Особенностью лапароскопических резекций печени является необходимость разного позиционирования пациента в зависимости от локализации опухоли в различных сегментах. При этом отсутствие возможности мануального контроля при лапароскопических резекциях может повлиять на частоту положительного края резекции, что, негативно сказывается на возникновении локального рецидива и выживаемости пациента.

Данная глава посвящена сравнению лапароскопических и открытых паренхимосберегающих резекций, оценке влияния доступа как на непосредственные, так и на отдаленные результаты.

### **5.1. Характеристика групп сравнения**

Аналогично, как и в первичной выборке пациентов с метастазами колоректального рака в печени, проводилось сопоставление групп с целью выявления различий по предоперационным факторам. Характеристики сравниваемых групп представлены в таблице 5.1.

Таблица 5.1 Сопоставление характеристик лапароскопических и открытых паренхимосберегающих резекций печени.

Критерий	ОТ	ЛСК	P
Возраст (в годах) Ме (Q25%-Q75%)	61,5 (53 – 71,25)	63 (51 – 68,5)	0,770
ИМТ Ме (Q25%-Q75%)	26 (23 - 30)	26 (23 - 28)	0,740
ASA > 2, абс. (%)	2/26 (7,7%)	2/25 (8,0%)	1
Пол (М/Ж)	11/15	13/12	0,488
Множественное поражение, абс. (%)	22/26 (84,6%)	9/25 (36,0%)	<b>0,001*</b>
Билобарное поражение, абс. (%)	16/26 (61,5%)	7/25 (28%)	<b>0,016*</b>
Синхронность метастатического поражения, абс. (%)	16/26 (61,5%)	12/25 (48%)	0,331
Симультантный характер операции, абс. (%)	7/26 (26,9%)	12/25 (48%)	0,125
Поражение печени на фоне ХТ, абс. (%)	19/26 (73,1%)	12/25 (48,0%)	0,067
Количество курсов предоперационной ХТ Ме (Q25%-Q75%)	5,5 (0 – 10,5)	0 (0 – 5)	<b>0,043*</b>
Количество узлов Ме (Q25%-Q75%)	3,5 (2 - 5)	1 (1-2)	<b>0,0001*</b>
Максимальный размер узла (см) Ме (Q25%-Q75%)	2,9 (2 – 4,125)	2,6 (1,6 - 4)	0,521
КОН Ме (Q25%-Q75%)	4,49 (3,11 – 5,91)	3,16 (2,23 – 4,12)	<b>0,008*</b>
Объем печени до операции (см <sup>3</sup> ) Ме (Q25%-Q75%)	1241,91 (1175,59 - 1476,91)	1461,97 (1204,42 - 1753,49)	0,101
Объем опухоли (см <sup>3</sup> ) Ме (Q25%-Q75%)	13,02 (3,22 - 29,81)	7,29 (1,83 - 59,48)	0,804
Расположение в 7-8 сегментах печени, абс. (%)	21/26 (80,8%)	10/25 (40%)	<b>0,003*</b>

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; КОН – коэффициент опухолевой нагрузки; ХТ – химиотерапия; ЛСК – лапароскопические паренхимосберегающие резекции; ОТ – открытые паренхимосберегающие резекции.

При анализе сравниваемых групп не было выявлено значимых различий в возрасте, распределении полов, ИМТ и распределении по шкале ASA. В исследуемых группах имеются выраженные различия в отношении характера опухолевого поражения и морфологических характеристик

опухолевых узлов. Пациентов с множественным ( $p = 0,001$ ) и билобарным ( $p = 0,016$ ) характером поражения достоверно чаще оперировали открытым доступом. В группе лапароскопических резекций количество узлов ( $p = 0,0001$ ) и коэффициент опухолевой нагрузки ( $p = 0,008$ ) были достоверно ниже, что свидетельствует о более тяжелой опухолевой картине в группе открытых операций. Исходный объем печени был больше в группе лапароскопических резекций, а объем опухоли – в группе открытых резекций. Также отмечалась статистически значимая разница в отношении расположения опухолевых узлов в 7/8 сегментах печени ( $p = 0,003$ ). Из всего вышеуказанного следует, что открытым доступом чаще оперировали технически сложные случаи.

## **5.2. Анализ непосредственных результатов при лапароскопических и открытых паренхимосберегающих резекций печени.**

Анализ непосредственных результатов показал, что значимых отличий в сравниваемых группах в отношении объема кровопотери и длительности пребывания пациента в стационаре после операции не выявлено. При этом медиана длительности лапароскопических операций была выше по сравнению с открытыми операциями. Частота послеоперационных осложнений была выше в группе открытых резекций и составила 30,8% против 8% в группе лапароскопических операций ( $p = 0,041$ ). Частота положительного края резекция также была достоверно ( $p = 0,041$ ) выше при открытых операциях. Объем печеночного остатка был больше в группе лапароскопических резекций ( $p = 0,276$ ). Результаты представлены в таблице 5.2.

Структура послеоперационных осложнений была схожа с таковой в первичной выборке. Доминирующими осложнениями были: гидроторакс, ограниченное скопление серозной жидкости, билома с формированием желчного свища. Также были отмечены единичные случаи внутрибрюшного

абсцесса, острой задержки мочи и несостоятельности анастомоза при симультанной операции.

Таблица 5.2 Непосредственные результаты лапароскопических и открытых паренхимосберегающих резекций печени.

Критерий	ОТК	ЛС	P
Длительность операции (мин.), Me (25%-75%)	215 (177,5 - 310)	250 (177,5 - 350)	0,341
Длительность пребывания в стационаре после операции (дни), Me (25%-75%)	13,5 (12 - 21)	12 (10,5 – 14,50)	0,073
Кровопотеря (мл), Me (25%-75%)	300 (200 - 650)	300 (150 - 600)	0,364
Объем печени после операции ( $\text{см}^3$ ) Me (25%-75%)	1185,45 (1075,3 - 1452,32)	1427,5 (1057,56 - 1666,61)	0,276
Послеоперационные осложнения, абс. (%)	8/26 (30,8%)	2/25 (8%)	<b>0,041*</b>
Положительный край резекции, абс. (%)	8/26 (30,8%)	2/25 (8%)	<b>0,041*</b>

Примечания: ОТ – открытые паренхимосберегающие резекции печени; ЛСК – лапароскопические паренхимосберегающие резекции печени.

Учитывая выраженные различия по предоперационным характеристикам в группах, с целью определения истинного влияния факторов на непосредственные результаты, были использованы методы регрессионного анализа. Результаты представлены в таблицах 5.3., 5.4., 5.5. и 5.6.

Бинарный логистический регрессионный анализ влияния факторов на частоту возникновения послеоперационных осложнений показал, что при унивариативном анализе количество курсов химиотерапии имеет статистически значимое влияние на вероятность возникновения осложнений. В отношении лапароскопического доступа, коэффициента опухолевой нагрузки и расположения опухоли в 7/8 сегментах отмечается тенденция к статистической значимости ( $p < 0.1$ ).

Таблица 5.3. Бинарный логистический регрессионный анализ факторов, влияющих на частоту послеоперационных осложнений.

Фактор	Унивариативный анализ			Мультивариативный анализ		
	b-коэфф.	ОШ (95% ДИ)	P-значение	b-коэфф.	ОШ (95% ДИ)	P-значение
Множественное поражение	-0,041	0,960 (0,234 – 3,941)	0,955	—	—	—
Билобарное поражение	0,245	1,278 (0,320 – 5,102)	0,729	—	—	—
Количество курсов ХТ	0,207	1,230 (1,072 – 1,413)	0,003	0,234	1,263 (1,056 – 1,512)	<b>0,011*</b>
Количество узлов	0,197	1,217 (0,945 – 1,568)	0,128	—	—	—
Коэффициент опухолевой нагрузки	0,204	1,227 (0,966 – 1,558)	0,094	0,332	1,394 (0,840 – 2,312)	0,199
Расположение в 7/8 сегментах	2,051	7,773 (0,901 – 67,709)	0,062	-6,730	17,661 (0,686 – 454,341)	0,083
Лапароскопический доступ	-1,631	0,196 (0,037 – 1,037)	0,055	0,451	1,578 (0,123 – 20,039)	0,728

Таблица 5.4. Линейный регрессионный анализ факторов, влияющих на кровопотерю.

Фактор	Унивариативный анализ			Мультивариативный анализ		
	β	t	p	β	t	p
Множественное поражение	0,309	2,277	<b>0,027*</b>	0,109	0,545	0,588
Билобарное поражение	0,368	2,770	<b>0,008*</b>	0,286	1,474	0,147
Количество курсов ХТ	0,200	1,427	0,160	—	—	—
Количество узлов	0,265	1,926	<b>0,060</b>	-0,472	-1,887	0,066
Коэффициент опухолевой нагрузки	0,422	3,258	<b>0,002*</b>	0,632	3,011	<b>0,004*</b>
Расположение в 7/8 сегментах	0,042	0,293	0,771	—	—	—
Лапароскопический доступ	-0,154	-1,091	0,281	-0,043	-0,271	0,788

Таблица 5.5. Линейный регрессионный анализ факторов, влияющих на длительность пребывания в стационаре после операции.

Фактор	Унивариативный анализ			Мультивариативный анализ		
	β	t	p	β	t	p
Множественное поражение	-0,006	-0,041	0,968	—	—	—
Билобарное поражение	0,127	0,896	0,374	—	—	—
Количество курсов ХТ	0,377	2,850	<b>0,006*</b>	0,282	2,152	<b>0,037*</b>
Количество узлов	0,318	2,349	<b>0,023*</b>	-0,193	-0,814	0,420
Коэффициент опухолевой нагрузки	0,350	2,617	<b>0,012*</b>	0,486	2,190	<b>0,034*</b>
Расположение в 7/8 сегментах	0,333	2,474	<b>0,017*</b>	0,449	3,078	<b>0,004*</b>
Лапароскопический доступ	-0,181	-1,288	0,204	0,141	0,921	0,362

Таблица 5.6. Линейный регрессионный анализ факторов, влияющих на длительность операции

Фактор	Унивариативный анализ		
	β–коэффициент	t-значение	p
Множественное поражение	0,034	0,236	0,814
Билобарное поражение	0,127	0,894	0,376
Количество курсов ХТ	-0,274	-1,992	0,052
Количество узлов	0,035	0,243	0,809
Коэффициент опухолевой нагрузки	0,104	0,731	0,468
Расположение в 7/8 сегментах	0,039	0,272	0,768
Лапароскопический доступ	0,133	0,937	0,353

При мультивариативном анализе только количество курсов химиотерапии достоверно влияет на частоту послеоперационных осложнений ( $p = 0,011$ ). Положительный  $\beta$  – коэффициент свидетельствует о направленности эффекта: сам факт наличия предоперационной химиотерапии является достоверным фактором повышения риска послеоперационных осложнений. Лапароскопический доступ не показал значимого влияния как при унивариативном, так и при мультивариативном анализе.

Линейный регрессионный анализ демонстрирует следующие результаты: коэффициент опухолевой нагрузки является статистически значимым фактором, влияющим на объем кровопотери ( $p = 0,004$ ) и на длительность пребывания в стационаре после операции ( $p = 0,034$ ). Большее количество курсов химиотерапии ( $p = 0,037$ ) и расположение опухоли в 7/8 сегментах печени ( $p = 0,04$ ) достоверно связано с продолжительностью пребывания пациента в стационаре после операции. Однако, ни в одном из

указанных случаев лапароскопический доступ не имеет статистически значимого влияния.

Таким образом, анализ данных позволяет утверждать, что выбор хирургического доступа при паренхимосберегающих резекциях печени определяется преимущественно характером метастатического поражения и технической сложностью вмешательства. Пациенты с множественными и билобарными метастазами чаще подвергались открытым резекциям, что связано с объективными техническими ограничениями лапароскопического подхода при обширных поражениях.

### **5.3. Анализ отдаленных результатов лапароскопических и открытых паренхимосберегающих резекций при метастазах колоректального рака в печени.**

Процент общей и безрецидивной выживаемости пациентов в период 1, 2 и 3 лет представлен в таблице 5.7. По результатам выполненного анализа определяется, что открытые резекции уступают лапароскопическим в отношении общей выживаемости на промежутке в 24 и 36 месяцев.

Таблица 5.7. Общая и безрецидивная выживаемость в зависимости от доступа при паренхимосберегающих резекциях печени

Тип резекции	ОВ			БВ		
	12	24	36	12	24	36
Открытые	94,6%	74,1%	57,7%	35,6%	22,2%	22,2%
Лапароскопические	85,6%	83,5%	78,7%	43,4%	23,4%	20,1%

*Примечания: ОВ – общая выживаемость; БВ – безрецидивная выживаемость.*

При анализе выживаемости по Каплану – Мейеру медиана общей выживаемости в группе открытых резекций составила 40 месяцев, а медиана общей выживаемости при лапароскопических резекциях не достигается, при этом отмечена тенденция к статистической достоверности полученных результатов ( $p = 0,093$ ). В группе открытых резекций медиана безрецидивной выживаемости составила 9 месяцев, а в группе лапароскопических резекций

10,8 месяцев при  $p$  – значении = 0,642. Результаты представлены на графиках 5 и 6 соответственно.

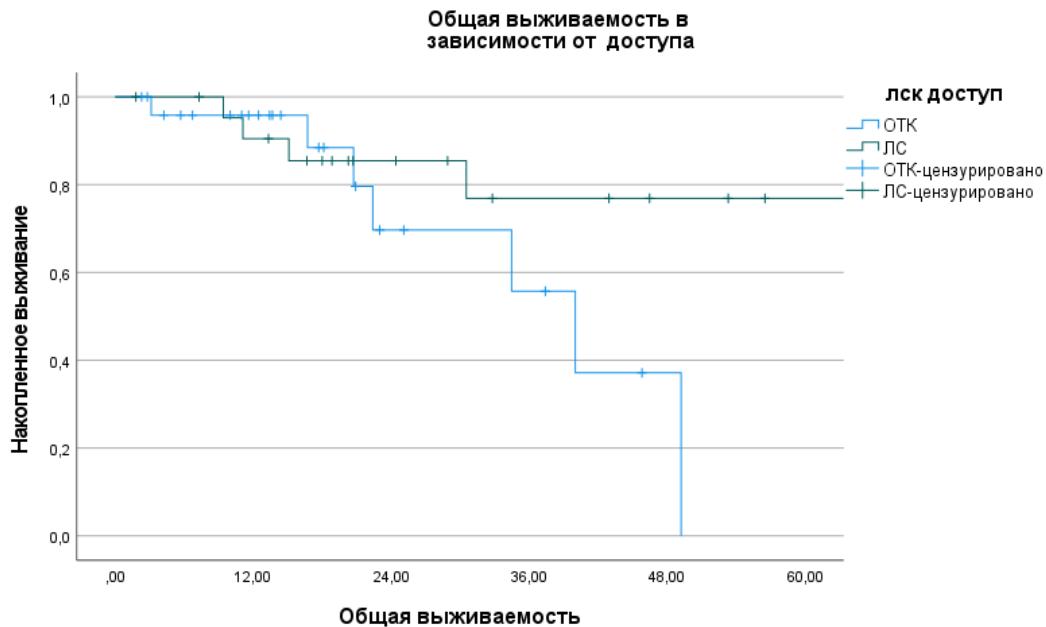


График 5. Общая выживаемость в зависимости от доступа при паренхимосберегающих резекциях печени. ОТК – открытые резекции; ЛСК – лапароскопические резекции.

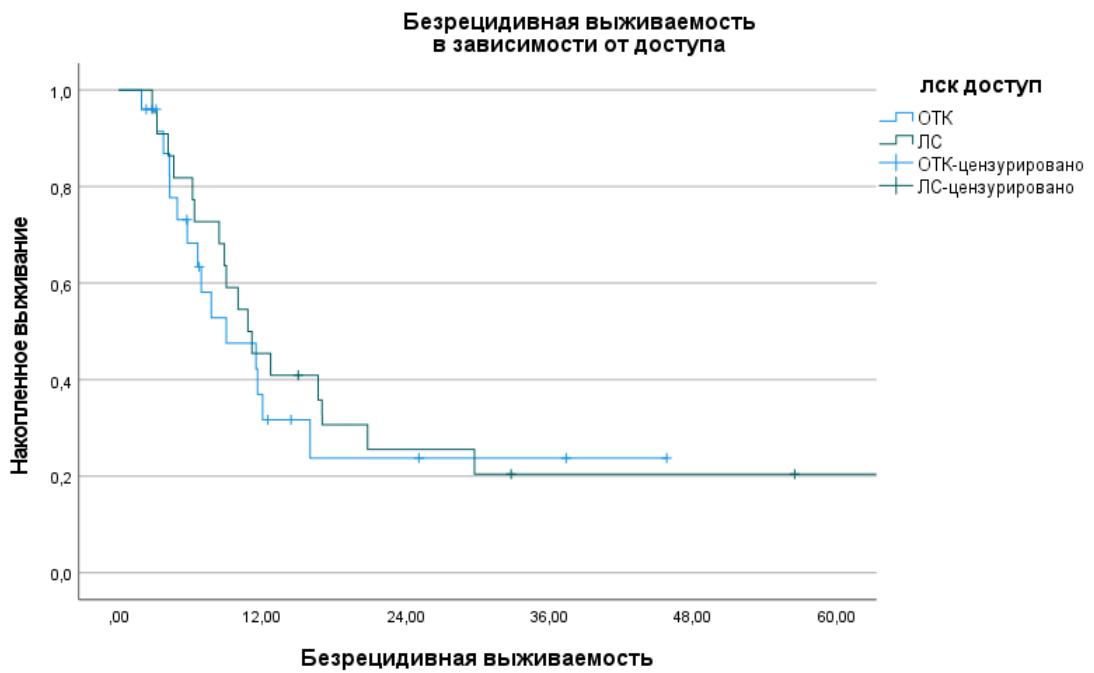


График 6. Безрецидивная выживаемость в зависимости от доступа при паренхимосберегающих резекциях печени. ОТК – открытые резекции; ЛСК – лапароскопические резекции

С целью определения значимости влияния доступа на отдаленные результаты при паренхимосберегающих резекциях был проведен

регрессионный анализ Кокса. Результаты анализа представлены в таблице 5.8.

Таблица 5.8. Регрессионный анализ влияния доступа на отдаленные результаты при открытых и лапароскопических паренхимосберегающих резекциях.

		β-коэффициент	р-значение	ОР	95% ДИ ОР
Общая выживаемость	Доступ	-1,046	0,106	0,351	0,099 – 1,249
		-0,166	0,643	0,847	0,420 – 1,708

Примечания: ОР – отношение рисков; ДИ ОР – доверительный интервал отношения рисков

Регрессионный анализ не выявил значимого влияния фактора лапароскопического доступа как на непосредственные, так и на отдаленные результаты. Однако, отрицательный  $\beta$  – коэффициент указывает на снижении риска развития как летального исхода, так и рецидива при лапароскопических паренхимосберегающих резекциях..

Локальный рецидив был отмечен в 3 случаях открытых резекций (11,5%) и в 2 случаях лапароскопических резекций (8,3%) при р-значении равном 1.

С учетом выраженных различий в предоперационных характеристиках сравниваемых групп, как и в случае с непосредственными результатами, для увеличения достоверности стандартный анализ выживаемости был дополнен взвешенным анализом. Построенные по Каплану – Мейеру графики общей и безрецидивной выживаемости с использованием взвешенного анализа представлены на графиках 7 и 8 соответственно.

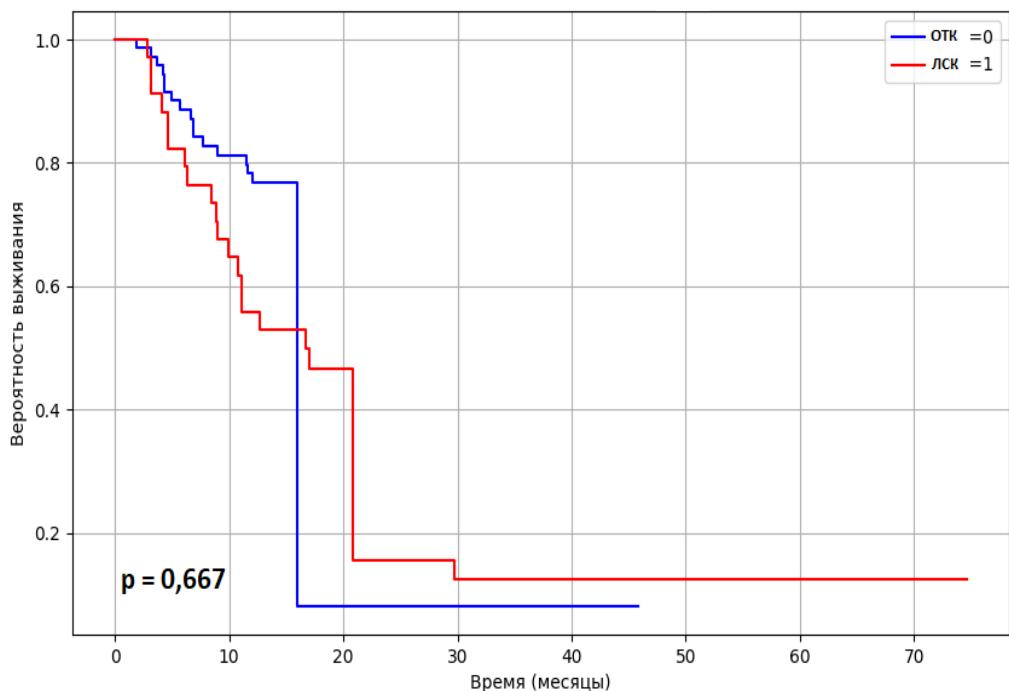
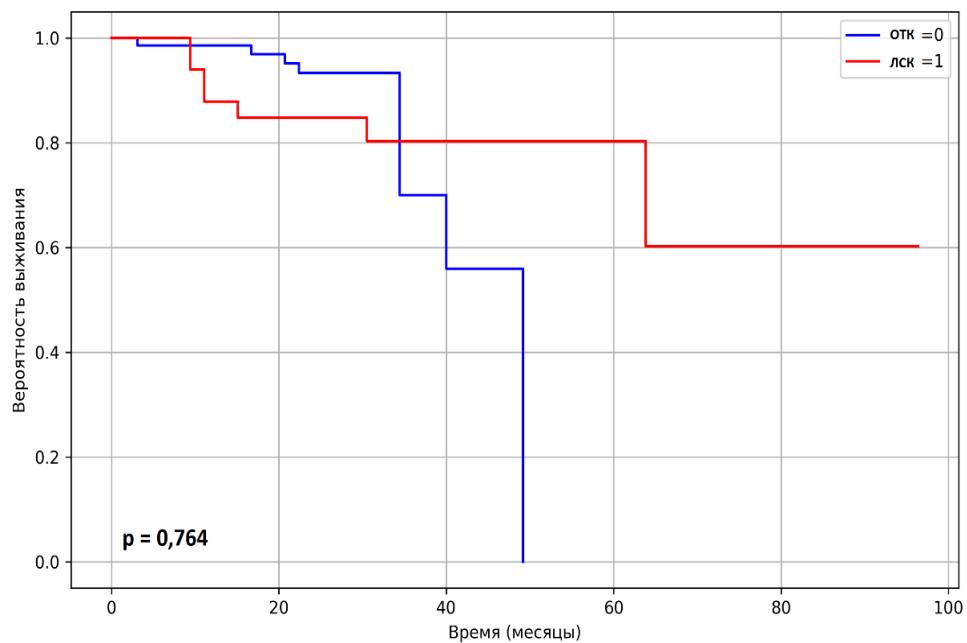


График 8. Безрецидивная выживаемость в зависимости от доступа при паренхимосберегающих резекциях печени (взвешенный анализ). ОТК – открытые резекции; ЛСК – лапароскопические резекции.

В группе открытых резекций медиана общей выживаемости составила 49 месяцев, в группе лапароскопических резекций медиана не достигается. Медиана безрецидивной выживаемости была сопоставима в исследуемых

группах, составляя 16 и 17 месяцев соответственно в группе открытых и лапароскопических резекций. Статистическая достоверность различий в обоих случаях не достигается.

Взвешенный регрессионный анализ Кокса показал, что выбор доступа при паренхимосберегающих резекциях статистически достоверно не влияет на отдаленные результаты. Но отрицательный  $\beta$  – коэффициент позволяет предположить, что доступ способен оказывать положительное влияние на общую и безрецидивную выживаемость. Результаты анализа представлены в таблице 5.9.

Таблица 5.9. Взвешенный регрессионный анализ влияния доступа на отдаленные результаты лапароскопических и открытых резекций печени.

		$\beta$ -коэффициент	р-значение	ОР	95% ДИ ОР
Общая выживаемость	Доступ	-0,18	0,77	0,84	0,26 – 2,70
Безрецидивная выживаемость		-0,08	0,73	0,92	0,57 – 1,48

Примечания: ОР – отношение рисков; ДИ ОР – доверительный интервал отношения рисков

На основании проведенного анализа можно заключить, что при метастазах колоректального рака в печени лапароскопический доступ не ухудшает результаты паренхимосберегающих резекции. При помощи регрессионного анализа выявлен ряд факторов, которые достоверно влияют на непосредственные результаты, однако, лапароскопический доступ к ним не относится.

Учитывая тот факт, что пациенты с множественным и билобарным характером поражения чаще отбираются для паренхимосберегающих резекций, лапароскопический доступ может быть не всегда оправдан, что связано в первую очередь с техническими трудностями навигации и

позиционирования пациента при множественном опухолевом поражении печени и высоким риском осложнений. При этом, отдаленные результаты паренхимосберегающих резекций не зависят от используемого доступа.

## **ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ АНАТОМИЧЕСКИХ И ПАРЕНХИМОСБЕРЕГАЮЩИХ РЕЗЕКЦИЙ ПРИ ПЕРВИЧНЫХ ОПУХОЛЯХ ПЕЧЕНИ**

Вопрос о применении паренхимосберегающих резекций печени при первичных опухолях является спорным. Важным фактором, определяющими тактику хирургического лечения как в отношении ГЦР, так и в отношении внутрипеченочного ХЦР является биология опухолевого процесса.

Подлежащей предпосылкой для развития ГЦР является хронический воспалительный процесс в печени, чаще всего вирусного (хронический вирусный гепатит) или алиментарного генеза. Одним из ключевых факторов, позволяющих улучшить отдаленные результаты в данной группе пациентов, является сохранение большего объема функционально активной печеночной ткани. Помимо этого, сопутствующая печеночная недостаточность у таких пациентов часто приводит к тяжелым осложнениям в послеоперационном периоде. Таким образом, идея выполнения паренхимосберегающих резекций при ГЦР выглядит многообещающей как в отношении непосредственных, так и в отношении отдаленных результатов.

Что касается внутрипеченочного ХЦР, ситуация схожа с таковой при метастазах колоректального рака в печени: предполагаются сопоставимые отдаленные результаты при лучших непосредственных. Однако, ряд авторов оспаривает эту идею, акцентируя внимание на особенностях распространения опухоли и высокой частоте локальных рецидивов.

В данной главе представлен сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов паренхимосберегающих и анатомических резекций печени при ГЦР и внутрипеченочном ХЦР.

## **6.1. Сравнение результатов анатомических и паренхимосберегающих резекций при гепатоцеллюлярном раке.**

### **6.1.1. Характеристика групп сравнения**

В группе ГЦР не выявлено статистически значимых различий между подгруппами по ИМТ и риску по шкале ASA. Половой состав также был сопоставим. В группе анатомических резекций отмечалась тенденция к более высокому среднему возрасту, однако без статистической значимости ( $p = 0,081$ ). Достоверные различия получены в отношении медианы максимального размера опухоли ( $p = 0,029$ ) и КОН ( $p = 0,029$ ), которые были выше при анатомических резекциях. Лапароскопический доступ чаще применялся при паренхимосберегающих операциях, но без статистической значимости. Расположение опухоли в 7/8 сегментах оказалось сопоставимым между группами. Результаты сопоставления приведены в таблице 6.1.

Таблица 6.1. Сравнение основных и опухолевых характеристик в подгруппах анатомических и паренхимосберегающих резекций при ГЦР.

Критерий	АН	ПС	P
Возраст Me (Q25% – Q75%)	68 (62,25 – 70,5)	59,5 (51 – 65,5)	0,081
ИМТ Me (Q25% – Q75%)	28,5 (26,25 – 31,75)	28 (24,5 – 30,25)	0,491
ASA >2, абс. (%)	4/8 (50%)	1/6 (16,7%)	0,301
Расположение в доле (правая/левая), абс.	6/2	4/2	1
Гепатит, абс. (%)	3/8 (50%)	4/6 (50%)	0,592
Цирроз, абс. (%)	4/8 (50%)	4/6 (66,7%)	0,627
Максимальный размер узла (см), Me (Q25% – Q75%)	8,25 (6,75 - 14)	4,75 (2,875 – 7,5)	<b>0,029*</b>
KOH Me (Q25% – Q75%)	8,62 (6,82 – 14,03)	4,86 (3,044 – 7,56)	<b>0,029*</b>
Объем печени до операции (см <sup>3</sup> ) Me	1700,64	1591,95	<b>1</b>
Объем опухоли (см <sup>3</sup> ) Me	506,91	177,45	<b>0,421</b>
Лапароскопический доступ, абс. (%)	2/8 (12,5%)	5/6 (83,3%)	0,103
Сложный сегмент, абс. (%)	2/8 (25%)	1/6 (16,7%)	1

*Примечания: КОН – коэффициент опухолевой нагрузки; ИМТ – индекс массы тела; АН – анатомические резекции; ПС – паренхимосберегающие резекции.*

### **6.1.2. Сравнение непосредственных результатов анатомических и паренхимосберегающих резекций при гепатоцеллюлярном раке.**

Анализ непосредственных результатов выявил значимые преимущества паренхимосберегающих резекций по сравнению с анатомическими. В группе паренхимосберегающих резекций послеоперационный койко-день ( $p = 0,013$ ), объем кровопотери ( $p = 0,020$ ) и длительность операции ( $p = 0,081$ ) были ниже. Объем печеночного остатка был больше в исследуемой группе, однако, данные статистически не значимы ( $1590,49 \text{ см}^3$  против  $1352,95 \text{ см}^3$ ). Частота возникновения послеоперационных осложнений также была ниже в группе паренхимосберегающих резекций, однако, статистическая достоверность данных не достигается. Случаев резекции с положительным краем не было. В группе анатомических резекций было 2 случая ОППН (25%), а в группе паренхимосберегающих резекций – 1 (16,7%). Также в группе анатомических резекций наблюдался 1 летальный исход. Результаты представлены в таблице 6.2.

Структура послеоперационных осложнений была следующей: в 1 случае в группе анатомических резекций у пациента в послеоперационном периоде сформировался билиопульмональный свищ, также в 1 случае в группе паренхимосберегающих резекций у пациента была картина отграниченного жидкостного скопления, потребовавшая выполнена пункции, а в группе анатомических резекций было по 1 случаю тромбоза сегментарной ветви печеночной вены и острой задержки мочи, потребовавшей выполнения эпизистостомии.

Таблица 6.2. Сравнение непосредственных результатов анатомических и паренхимосберегающих резекций печени при ГЦР.

Критерий	АН	ПС	P
Длительность пребывания в стационаре после операции (дни), Me (Q25 – Q75%)	14,5 (12,25 – 30,25)	8 (6,75 – 1,75)	<b>0,013*</b>
Кровопотеря (мл), Me (Q25 – Q75%)	950 (587,5 - 2475)	150 (100 - 725)	<b>0,020*</b>
Длительность операции (мин.), Me (Q25 – Q75%)	236,25 (173,75 – 295,0)	152,5 (106,25 – 252,5)	0,081
Объем печени после операции (см <sup>3</sup> ), Me	1352,95	1590,49	1
Послеоперационные осложнения, абс. (%)	4/8 (50%)	1/6 (16,7%)	0,301
Послеоперационная печеночная недостаточность, абс. (%)	2/8 (25%)	1/6 (16,7%)	1
Летальность, абс.	1		

Примечания: АН – анатомические резекции; ПС – паренхимосберегающие резекции.

### 6.1.3. Сравнение отдаленных результатов анатомических и паренхимосберегающих резекций при гепатоцеллюлярном раке.

Средний срок наблюдения в выборке составил 27,9 месяцев. Процент 1,2-х и 3-х – летней выживаемости представлен в таблице 6.3.

Таблица 6.3. Процент общей и безрецидивной выживаемости в исследуемых группах.

Тип резекции	ОВ (в месяцах)			БВ (в месяцах)		
	12	24	36	12	24	36
Анатомические	100%	100%	-	78,6%	-	-
Паренхимосберегающие	100%	81,8%	35,3%	81,2%	29,6%	-

Примечания: ОВ – общая выживаемость; БВ – безрецидивная выживаемость

В группе паренхимосберегающих резекций процент общей выживаемости был выше на промежутке в 3 года. В период 1 года безрецидивная выживаемость в исследуемых группах значимо не отличалась,

в промежуток в 2 и 3 года безрецидивная выживаемость в группе анатомических резекций не отслеживается.

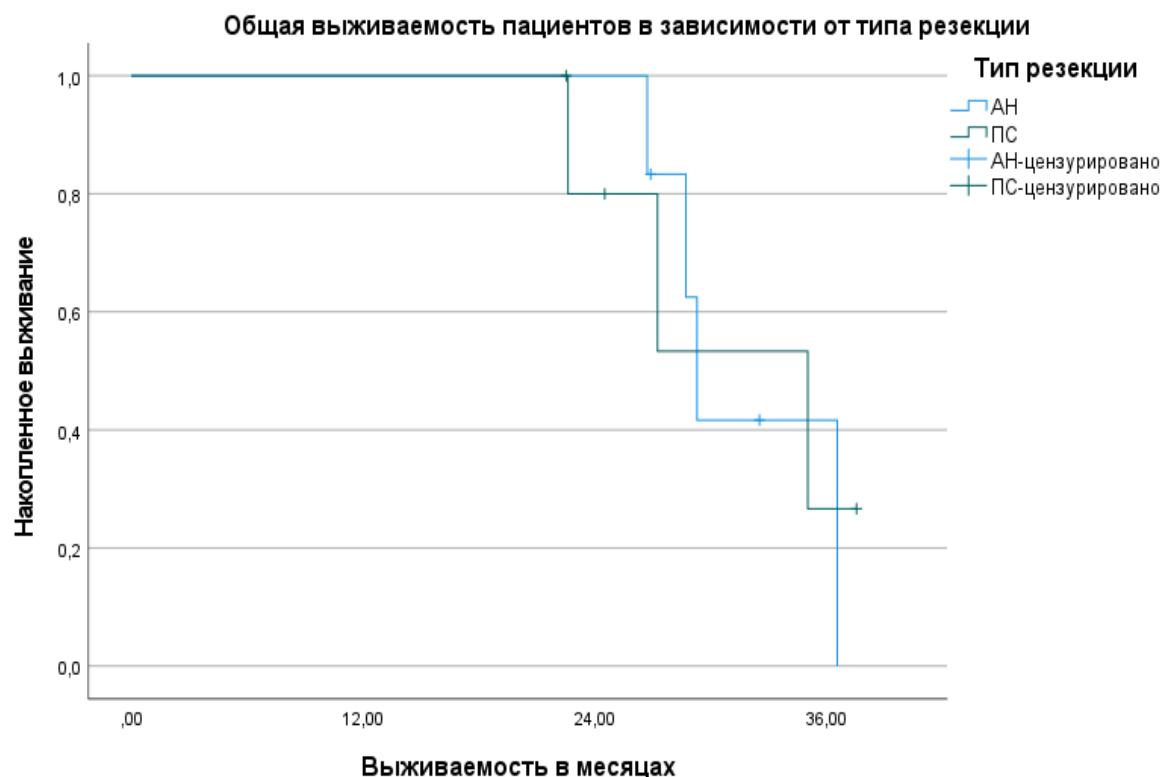


График 9. Общая выживаемость в зависимости от типа резекции при гепатоцеллюлярном раке. АН – анатомические резекции; ПС – паренхимосберегающие резекции.

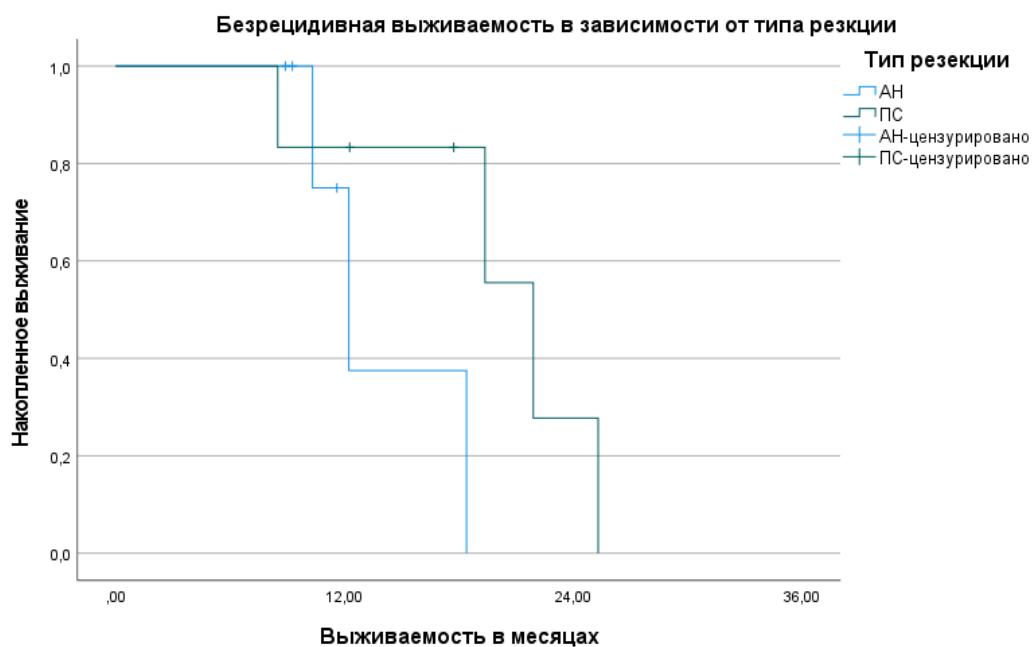


График 10. Безрецидивная выживаемость в зависимости от типа резекции. АН – анатомические резекции; ПС – паренхимосберегающие резекции.

При анализе выживаемости с построением кривых Каплана – Мейера статистически значимых различий выявлено не было (графики 9 и 10). Медиана общей выживаемости была выше в группе паренхимосберегающих резекций (35 месяцев против 29 месяцев;  $p = 0,928$ ), медиана безрецидивной выживаемости составила 21 месяц в группе паренхимосберегающих резекций и 12 месяцев в группе анатомических резекций ( $p = 0,107$ )

С целью оценки влияния типа резекции на общую и безрецидивную выживаемость дополнительно выполнен регрессионный анализ Кокса, который показал отсутствие статистически значимого влияния фактора типа резекции на общую и безрецидивную выживаемость. Результаты анализа представлены в таблице 6.4.

Таблица 6.4. Регрессионный анализ влияния типа резекции на общую и безрецидивную выживаемость в группе ГЦР.

		$\beta$ -коэффициент	p-значение	Отношение Рисков	95% ДИ ОР
Общая выживаемость	Тип резекции	0,203	0,887	1,225	0,076 – 19,862
Безрецидивная выживаемость		-0,166	0,643	0,847	0,420 – 1,708

Примечания:  $OP$  – отношение рисков; 95% ДИ  $OP$  – 95% доверительный интервал отношения рисков.

Рецидив по краю резекции чаще определялся при паренхимосберегающих резекциях (66,7% против 25%), однако, данные статистически недостоверны ( $p = 0,277$ ).

Таким образом, на основании полученных при анализе данных можно заключить, что непосредственные результаты паренхимосберегающих резекций при ГЦР лучше по сравнению с анатомическими резекциями. Проведенной комплексный анализ отдаленных результатов не выявил значимого влияния типа резекции на общую и безрецидивную выживаемость.

Это позволяет считать паренхимосберегающие резекции онкологически адекватным методом хирургического лечения в отношении гепатоцеллюлярного рака.

## **6.2. Сравнение анатомических и паренхимосберегающих резекций при внутрипеченочном холангiocеллюлярном раке.**

В данном разделе диссертации мы акцентируем внимание именно на внутрипеченочном ХЦР, исключая применение паренхимосберегающих резекций при опухолях внепеченочных желчных протоков (опухоль Клацкина). Особенности клинической картины и выбора тактики хирургического вмешательства при опухоли Клацкина объясняет исключение этой нозологии из выборки ХЦР в нашей работе. Хирургическая тактика при этих опухолях определяется взаимоотношением опухолевого узла с желчными протоками и сосудами в воротах печени. В ряде случаев выполнение паренхимосберегающих резекций невозможно априори, так как наличие инвазии в структуры гепатодуodenальной связки диктует необходимость выполнения анатомических резекций.

### **6.2.1. Характеристика групп сравнения**

Анализ в группах сравнения не показал значимых отличий как в отношении общих характеристик, так и в отношении характера поражения печени. Морфологические характеристики опухолевых узлов в сравниваемых группах были сопоставимы. В группе паренхимосберегающих резекций достоверно чаще применялся лапароскопический доступ при сопоставимой опухолевой нагрузке в группах. Исходный объем печени был сопоставим в группах, при этом объем опухоли был достоверно больше при паренхимосберегающих резекциях. Отмечена тенденция к статистически достоверной разнице в отношении поражения долей печени: в группе паренхимосберегающих резекций были пациенты с поражением исключительно правой доли печени. Расположение опухоли в технически

сложных сегментах было сопоставимо в исследуемых группах. Результаты анализа представлены в таблице 6.5.

Таблица 6.5. Сравнение характеристик в группах анатомических и паренхимосберегающих резекций при внутрипеченочном холангиоцеллюлярном раке.

Критерий	АН	ПС	P
Возраст (в годах) Ме (Q25 – Q75%)	61 (56 - 71)	71 (68 - 73)	0,083
ИМТ Ме (Q25 – Q75%)	27 (24 – 36,5)	25 (23,5 – 32,5)	0,518
Пол (М/Ж), абс.	5/4	1/5	0,301
ASA >2, абс. (%)	1/9 (11,1%)	0/5	1
Расположение в доле (правая/левая), абс.	6/3	5/0	0,086
Солитарный характер поражения, абс. (%)	7/9 (77,8%)	5/5 (100%)	0,505
Максимальный размер узла, абс. (%)	7,5 (5,25 – 8,5)	7,5 (4,6 – 12,5)	0,255
KOH Ме (Q25 – Q75%)	7,56 (5,34 – 8,55)	7,56 (4,7 – 12,5)	0,797
Объем печени до операции ( $\text{см}^3$ ) Ме (Q25 – Q75%)	1306,30 (1162,50 - 1330,82)	1439,80 (978,25 - 1795,72)	0,833
Объем опухоли ( $\text{см}^3$ ) Ме (Q25 – Q75%)	46,05 (11,99 - 126,21)	165,22 (107,73 - 234,61)	<b>0,019*</b>
Лапароскопический доступ, абс. (%)	0/9	3/5	<b>0,027*</b>
Сложный сегмент, абс. (%)	5/9 (55,6%)	3/5 (60%)	1

Примечания: KOH – коэффициент опухолевой нагрузки; АН – анатомические резекции; ПС – паренхимосберегающие резекции; ПС – паренхимосберегающие резекции.

### 6.2.2. Сравнение непосредственных результатов в группе

#### внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака.

Анализ непосредственных результатов показал явные преимущества паренхимосберегающих резекций. У пациентов из данной группы статистически достоверно короче длительность операции ( $p = 0,019$ ). Объем кровопотери в группе паренхимосберегающих резекций, как и длительность пребывания в стационаре после операции были меньше, однако,  $p$  – значение в обоих случае больше 0,05. При этом, объем печеночного остатка был больше в исследуемой группе. В 3 случаях в группе анатомических резекций

отмечалась картина послеоперационной печеночной недостаточности. Частота послеоперационных осложнений вдвое выше в группе анатомических резекций (44,4% против 20%). Частота положительного края резекции сопоставима в исследуемых группах ( $p = 1$ ). Послеоперационная печеночная недостаточность была выявлена в 3-х случаях анатомических резекций. Данные представлены в таблице 6.6.

Таблица 6.6. Непосредственные результаты паренхимосберегающих и анатомических резекций печени.

Критерий	АН	ПС	P
Длительность пребывания в стационаре после операции (дни) Me (Q25 – Q75%)	12 (6,5 - 17)	11 (9 – 16,5)	0,898
Кровопотеря (мл) Me (Q25 – Q75%)	700 (484 - 1600)	300 (100 - 1150)	0,190
Длительность операции (мин) Me (Q25 – Q75%)	290 (272,5 - 380)	190 (132,5 – 249,5)	<b>0,019*</b>
Объем печени после операции (см <sup>3</sup> ) Me (Q25 – Q75%)	906,7 (827,09 - 1268,64)	1224,24 (912,12 - 1580,44)	0,286
Послеоперационные осложнения, абс. (%)	4/9 (44,4%)	1/5 (20%)	0,580
Послеоперационная печеночная недостаточность, абс. (%)	3/9 (33,3%)	0	0,258
Положительные край резекции, абс. (%)	1/9 (11,1%)	1/5 (20%)	1
Летальность, абс.	3	0	

Примечания: АН – анатомические резекции; ПС – паренхимосберегающие резекции.

В структуре послеоперационных осложнений в группе внутрипеченочного ХЦР были представлены по 1 случаю внутрибрюшного кровотечения, желчного перитонита, тромбоза левой печеночной артерии и гидроторакса.

В группе анатомических резекций также имелось 3 летальных исхода на фоне тромбоза левой печеночной артерии, внутрибрюшного кровотечения и острой послеоперационной печеночной недостаточности.

### **6.2.3. Сравнение отдаленных результатов паренхимосберегающих и анатомических резекций печени.**

Медиана наблюдения в выборке пациентов с внутрипеченочным ХПР составила 24 месяца. Общая и безрецидивная 1, 2-х и 3-х летняя выживаемость представлены в таблице 6.7.

Таблица 6.7. Общая и безрецидивная 1,2 и 3-летняя выживаемость

Тип резекции	ОВ			БВ		
	1 год	2 года	3 года	1 год	2 годы	3 годы
Анатомические	60,1%	60,1%	40%	40%	40%	20%
Паренхимосберегающие	100%	50,7%	22,2%	51,1%	51,1%	22,5%

Процент как общей, так и безрецидивной выживаемости в исследуемых группах значимо не отличается и сопоставим на всех временных промежутках.

Анализ выживаемости по Каплану – Мейеру не показал достоверной разницы в исследуемых группах. Медиана общей выживаемости в группе анатомических резекций составила 24 месяца, а в группе паренхимосберегающих резекций – 20 месяцев при  $p$  – значении равном 0,565. Медиана безрецидивной выживаемости также достоверно не отличается, составляя 9,5 месяцев в группе анатомических резекций и 7,03 в группе паренхимосберегающих резекций при  $p$  – значении равном 0,894. Результаты представлены на графиках 11 и 12 соответственно.

С целью определения влияния типа резекции на общую и безрецидивную выживаемость пациентов в исследуемых группах был проведен регрессионный анализ Кокса, который также не показал значимых отличий в исследуемых группах. Результаты представлены в таблице 6.8.

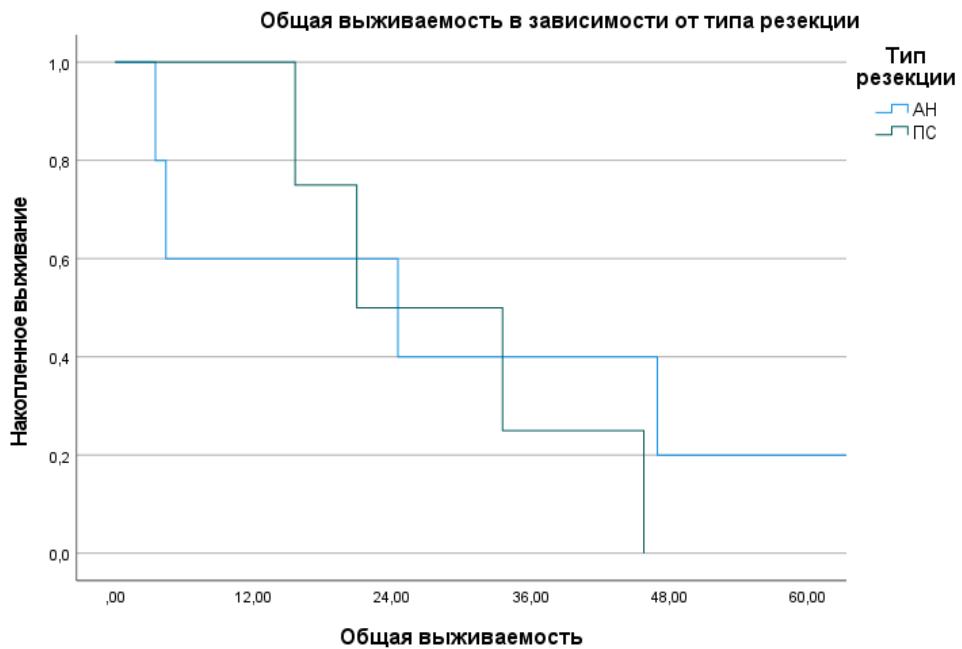


График 11. Общая выживаемость в зависимости от типа резекции при внутрипеченочном ХЦР. АН – анатомические резекции; ПС – паренхимосберегающие резекции.

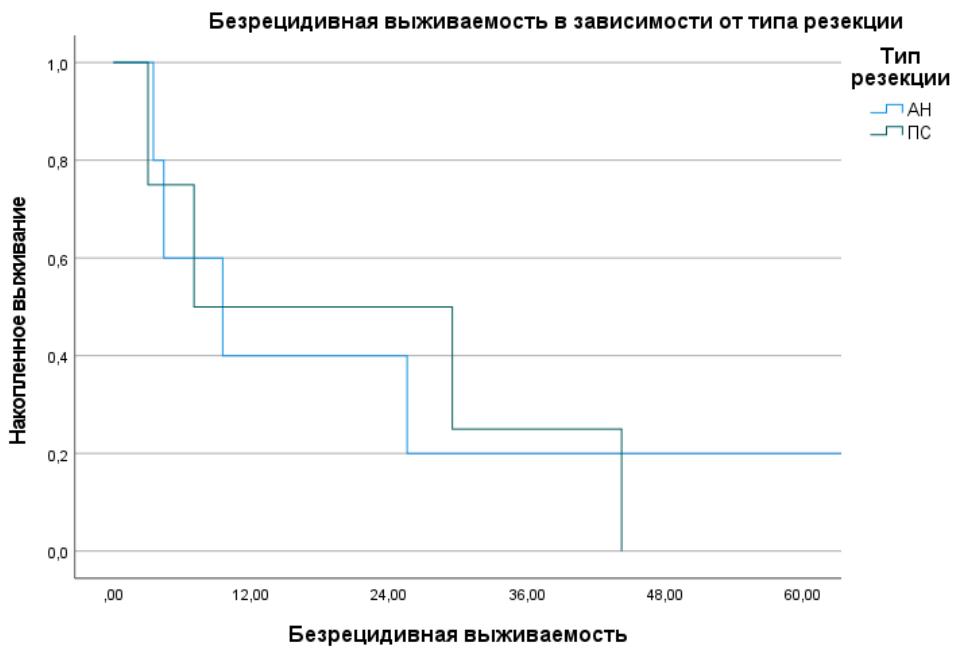


График 12. Безрецидивная выживаемость в зависимости от типа резекции при внутрипеченочном ХЦР. АН – анатомические резекции; ПС – паренхимосберегающие резекции.

Локальный рецидив был выявлен в 2-х случаях паренхимосберегающих резекций, в группе анатомических резекций локальных рецидивов не было.

Таблица 6.8. Влияние типа резекции на общую и безрецидивную выживаемость пациентов.

		$\beta$ -коэффициент	р-значение	ОР	95% ДИ ОР
Общая выживаемость	Тип резекции	0,441	0,568	1,554	0,342 – 7,057
Безрецидивная выживаемость		0,095	0,894	1,100	0,270 – 4,488

Примечания: ОР – отношение рисков; 95% ДИ ОР – 95% доверительный интервал отношения рисков.

Таким образом, на основании полученных данных можно заключить, что паренхимосберегающие резекции обладают преимуществами в отношении непосредственных результатов хирургического лечения пациентов с внутрипеченочной ХЦР. В отношении отдаленных результатов статистически достоверной разницы получено не было, что свидетельствует также об отсутствии влияния типа резекции на отдаленные результаты. Имеющиеся различия в выживаемости могут быть обусловлены биологией самой опухоли.

## **ГЛАВА 7. СРАВНЕНИЕ АНАТОМИЧЕСКИХ И ПАРЕНХИМОСБЕРЕГАЮЩИХ РЕЗЕКЦИЙ ПРИ МЕТАСТАЗАХ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ: МЕТААНАЛИЗ.**

Полученные результаты диссертационной работы являются в достаточной степени неоднозначными и провокационными, так как многие из изложенных идей противоречат основополагающему принципу онкологии – соблюдение критериев абластичности (отрицательный край резекции, широкий отступ), который является краеугольным камнем хирургического лечения онкологических пациентов. Эта идея существовала в умах хирургов – онкологов длительное время и глубоко укоренилась. Однако, современные тенденции в онкологии – стремление к органосохраняющей хирургии, возрастание роли лекарственной терапии, стремление к повышению качества жизни пациента – заставляют хирургов задумываться об изменении своих взглядов и подходов к хирургической онкологии.

Чтобы повысить достоверность полученных нами результатов и объединить данные нашей диссертационной работы с мировыми исследованиями, мы провели метаанализ публикаций, посвященных сравнению анатомических и паренхимосберегающих резекций печени при метастазах колоректального рака.

### **7.1. Методология метаанализа.**

Метаанализ был выполнен в соответствии с рекомендациями PRISMA. В электронных базах данных PubMed, Web of Science, Scopus, Embase и Cochrane Library до 31.12.2024 года провели поиск исследований, сравнивающих паренхимосберегающие и анатомические резекции при метастазах колоректального рака в печени. Блок-схема, иллюстрирующая процесс поиска, представлена на рисунке 7 [122].



Рисунок 7. Процесс выбора литературы для метаанализа. Блок-схема PRISMA.

В метаанализ включены публикации, описывающие сравнение паренхимосберегающих и анатомических резекций печени, в которых проведен анализ непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения. С целью проведения метаанализа извлечены следующие данные: первый автор, год публикации, тип исследования, размер выборки, пол и возраст пациентов в выборке, размер и число метастазов в печени, непосредственные результаты (длительность операции, кровопотеря, длительность пребывания в стационаре после операции, послеоперационные осложнения (по классификации Clavien-Dindo), частота положительного края резекции, рецидива опухоли, послеоперационный гемотрансфузии, острой послеоперационный печеночный недостаточности, количество летальных исходов) и отдаленные результаты (общая и безрецидивная выживаемость, частота локального рецидива). Оценка качества публикаций проводилась согласно шкале NOS (Таблица 7.1).

Таблица 7.1. Общие характеристики исследований.

Исследование	Характер	Группа	Тип резекции	Возраст, лет	Мужчины/женщины, абс.	NOS
1. De Matteo et al., 2000 [123]	1985-1998, Ретроспективное, одноцентровое	ПС АН	119 148	— —	67/52 60/88	8
2. Kokudo et al., 2000 [124]	1980-1999 Ретроспективное, одноцентровое	ПС АН	78 96	60.3 ± 1.2 58.7 ± 1.0	46/32 54/42	7
3. Zorzi et al., 2006 [125]	1991-2004 Ретроспективное, мультицентровое	ПС АН	72 181	— —	26/46 68/113	6
4. Finch et al., 2007 [126]	1993-2003 Ретроспективное, мультицентровое	ПС АН	96 280	54 ± 41 57.3 ± 43	64/32 171/109	7
5. Guzzetti et al., 2008 [127]	1995-2004, Ретроспективное, одноцентровое	ПС АН	106 102	— —	63/46 58/44	7
6. Sarpel et al., 2009 [128]	1987-2017 Ретроспективное, мультицентровое	ПС АН	89 94	62.3 ± 11.6 60.8 ± 10.4	51/38 54/40	8
7. Lalmahomed et al., 2010 [129]	2000-2008, Ретроспективное, мультицентровое	ПС АН	113 88	65 (36–86) 65 (30–82)	70/43 56 /32	7
8. Van Dam et al., 2013 [130]	1991 – 2010, ретроспективное, мультицентровое	ПС АН	169 129	64 (28–88) 64 (24–82)	110/59 67/62	6
9. Mise et al., 2015 [131]	1993 – 2013, ретроспективное, одноцентровое	ПС АН	156 144	60 (30–88) 58 (22–87)	94/62 80/64	8
10. Pandanaboyana et al., 2016 [132]	1993 — 2011, ретроспективное, мультицентровое	ПС АН	409 582	— —	— —	7
11. Matsuki et al., 2016 [133]	2005 — 2013, Ретроспективное, одноцентровое	ПС АН	40 23	64 (40–81) 62 (29–84)	25/15 17/6	8

*Продолжение таблицы 7.1.*

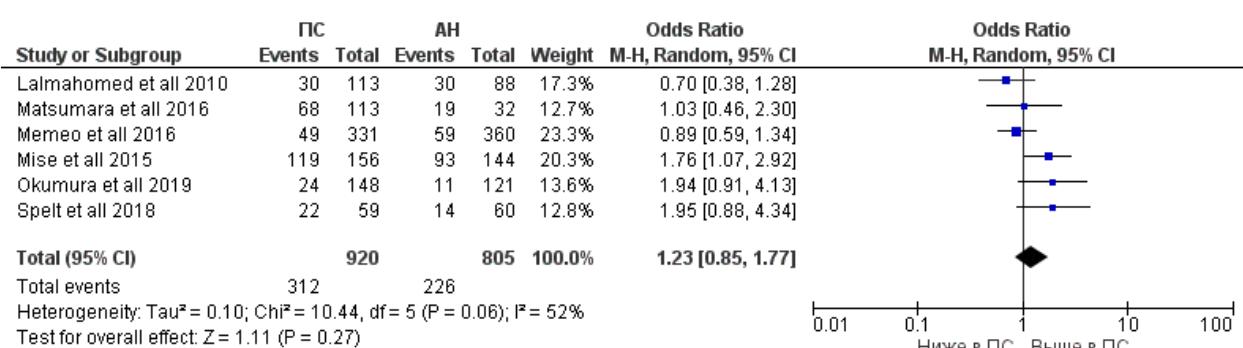
<b>12. Memeo et al., 2016 [134]</b>	2006 — 2013, ретроспективное, мультицентровое	ПС АН	331 360	61.7(40–81) 61(27–82)	186/145 199/161	8
<b>13. Lordan et al., 2016 [135]</b>	2000 — 2010, ретроспективное, одноцентровое	ПС АН	238 634	67 (31–87) 67 (21–86)	— —	9
<b>14. Matsumara et al., 2016 [136]</b>	1195 — 2012, ретроспективное, одноцентровое	ПС АН	113 32	60 (40–81) 62.5 (27–80)	74/39 22/12	9
<b>15. Hosokawa et al., 2017 [137]</b>	2000 — 2015, ретроспективное, мультицентровое	ПС АН	1478 242	64.1 ± 11.0 64.0 ± 10.0	888/590 141/101	7
<b>16. Donadon et al., 2017 [138]</b>	2001 — 2013, ретроспективное, мультицентровое	ПС АН	128 426	62.8±10.8 61.7±11.4	75/53 270/156	8
<b>17. Spelt et al., 2018 [139]</b>	2006 — 2014, ретроспективное, одноцентровое	ПС АН	59 60	69 (63–76) 65 (61–69)	35/24 39/21	8
<b>18. Brown et al., 2019 [140]</b>	1999 — 2016, ретроспективное, мультицентровое	ПС АН	164 194	64 (57–71) 66 (57–73)	102/62 123/71	7
<b>19. Okumura et al., 2019 [141]</b>	2004 — 2017, ретроспективное, одноцентровое	ПС АН	148 121	67 (33–89) 64 (26–85)	92/56 75/46	8
<b>20. Wong Hoi She et al., 2020 [142]</b>	1990 — 2017, ретроспективное, одноцентровое	ПС АН	89 234	61.0 (31–85) 61.0 (29–85)	47/23 38/32	8
<b>21. Ахаладзе и др. [143]</b>	2008 – 2023, ретроспективное, одноцентровое	ПС АН	52 35	61 ±11 60 ± 11	29/23 17/18	8

Метаанализ выполнен с использованием программного обеспечения RevMan 5.4.1. Качественные переменные анализировали и описывали в виде отношения шансов (ОШ). Количественные переменные представлены в виде взвешенной разницы средних (ВРС). В случае, когда данные в исследовании были представлены в виде медианы и размаха, проводился пересчет на

среднее со стандартным отклонением [144]. Результаты представлены с 95% доверительным интервалом. Для оценки общей и безрецидивной выживаемости использовали отношение рисков. Для оценки неоднородности исследований использовали индекс  $I^2$  и на этом основании выбирали модель фиксированных или случайных эффектов. В случае если индекс  $I^2$  был более 40%, применяли модель случайных эффектов, а в противном случае, выбирали модель фиксированного эффекта. Во всех случаях статистически достоверным считали  $p$  – значение менее 0,05. С целью анализа публикационного смещения проводили тест Эггера. При выявлении публикационного смещения выполняли дополнительный анализ на основании методики «Trim and Fill» [146]. Анализ публикационного смещения проводился с использованием программного обеспечения RStudio.

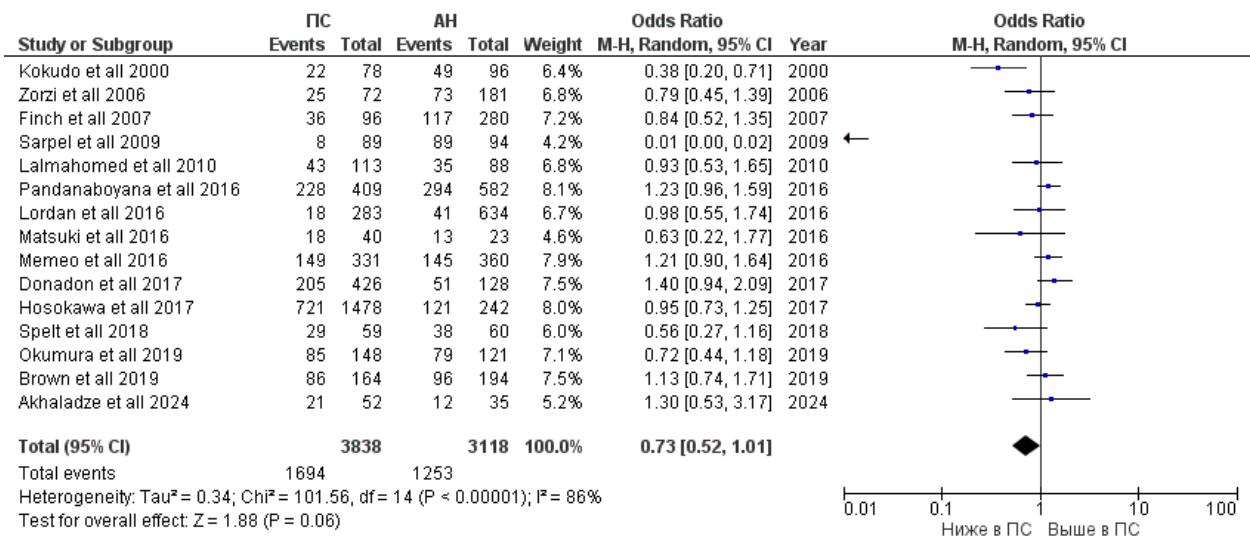
## 7.2. Предоперационные данные

В 6 исследованиях проводилась предоперационная оценка состояния пациентов по шкале ASA (American Society of Anesthesiologists) [147]. Предоперационный статус пациентов статистически значимо не отличался в сравниваемых группах (ОШ – 1.23; 95% ДИ [0.85, 1.77]  $p = 0,27$ ) (блобограмма 1).



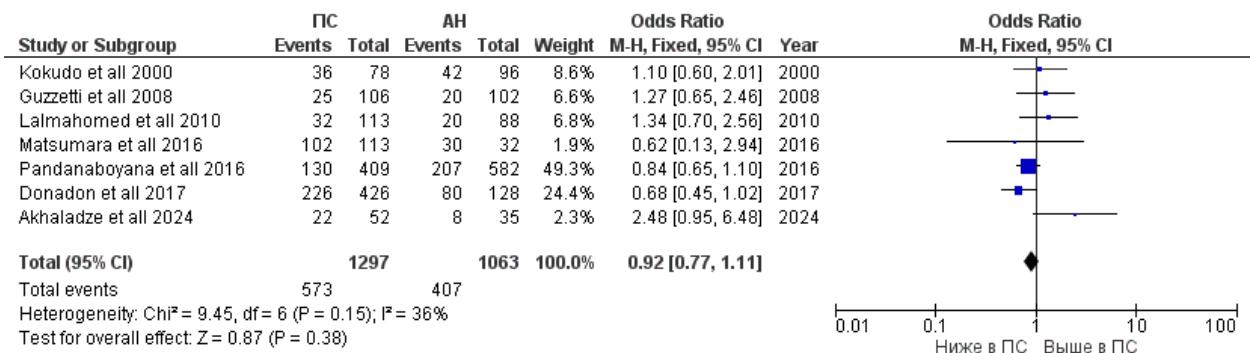
Блобограмма 1. Предоперационный статус пациентов по шкале ASA, модель случайных эффектов.

Синхронность метастатического поражения описывалась в 15 исследованиях, при этом статистически значимой разницы выявлено не было (ОШ – 0.73; 95% ДИ [0.52, 1.01]  $p = 0,06$ ) (блобограмма 2).



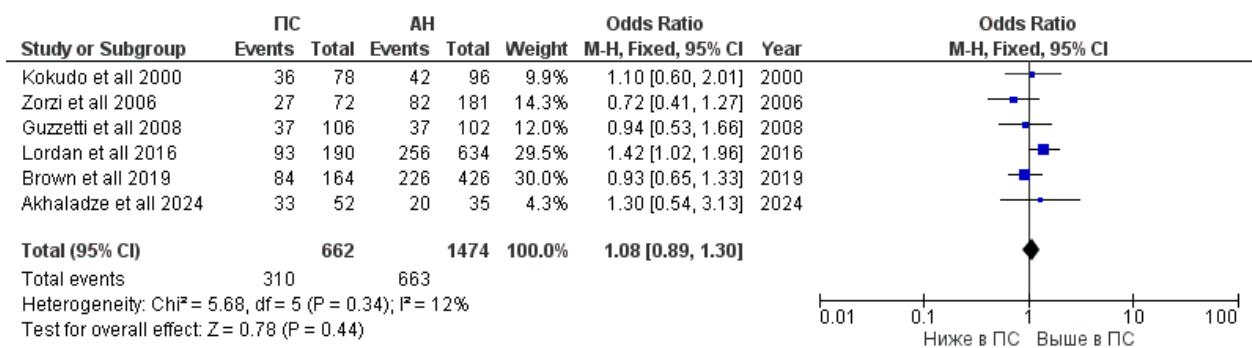
*Блобограмма 2. Синхронность метастатического поражения, модель случайных эффектов.*

Частота встречаемости билобарного поражения не отличалась (ОШ – 0.92; 95% ДИ [0.77, 1.11]  $p = 0.38$ ) и была описана в 7 исследованиях (блобограмма 3).



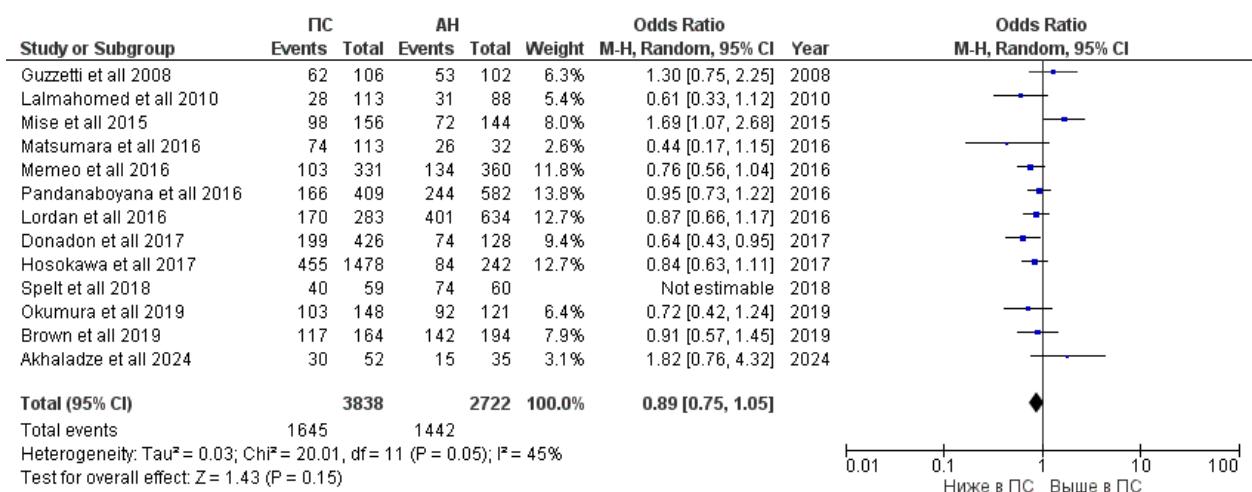
*Блобограмма 3. Билобарный характер метастатического поражения печени, модель фиксированного эффекта.*

Множественный характер поражения был описан в 6 исследованиях; в исследуемых группах статистически значимой разницы получено не было (ОШ – 1.08; 95% ДИ [0.89, 1.30]  $p = 0.44$ ) (блобограмма 4).



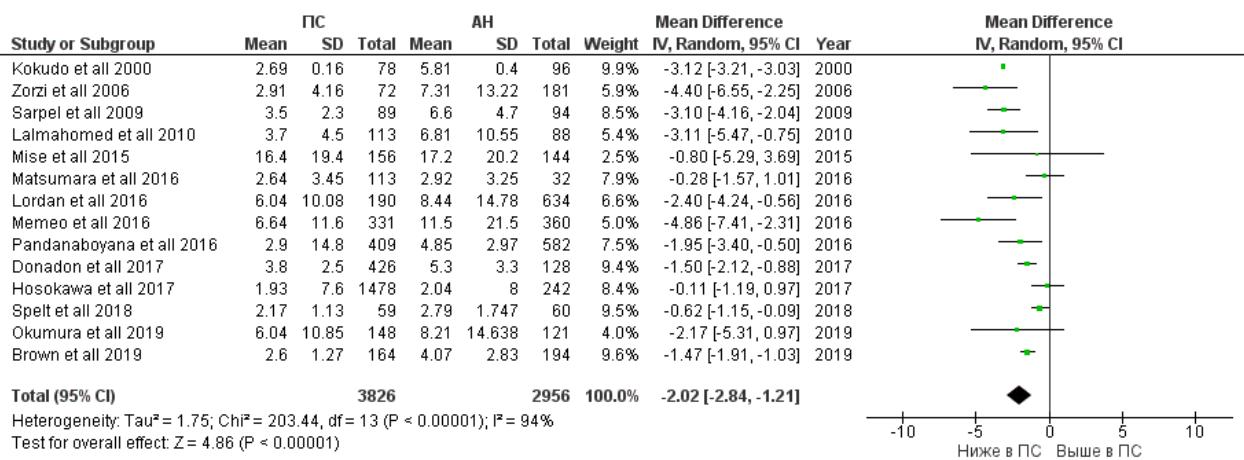
*Блобограмма 4. Множественный характер поражения печени, модель фиксированного эффекта.*

Частота предоперационной химиотерапии в исследуемых группах не отличалась (ОШ – 0.89; 95% ДИ [0.75, 1,05] p = 0,15) (блобограмма 5).



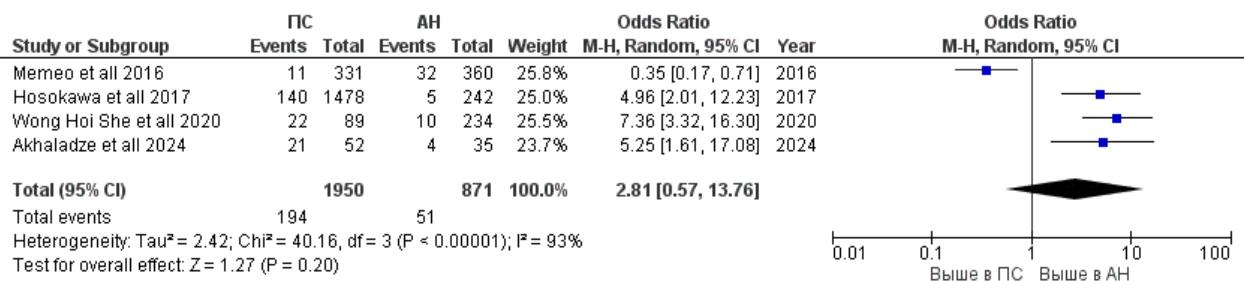
*Блобограмма 5. Частота применения предоперационной химиотерапии, модель случайных эффектов.*

В исследуемых группах размеры удаляемых опухолевых узлов статистически достоверно отличались (BPC – -2.02; 95% ДИ [-2.84, -1.221] p <0,00001) и в группе паренхимосберегающих резекций были ниже (блобограмма 6).



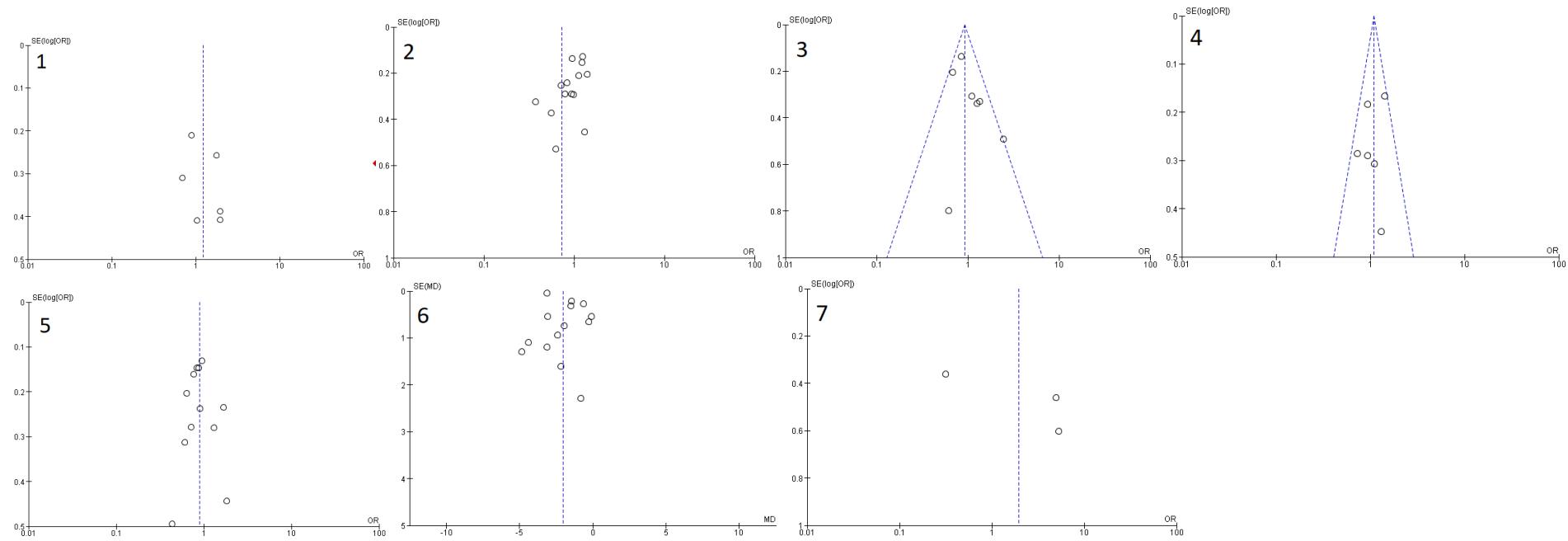
*Блобограмма 6. Размеры удаляемых метастатических узлов, модель случайных эффектов.*

Лапароскопический доступ описывался в 3-х исследованиях. Статистически достоверных различий по данному критерию выявлено не было (ОШ – 2,81; 95% ДИ [0,57, 13,76]  $p = 0,2$ ) (блобограмма 7).



*Блобограмма 7. Применение лапароскопического доступа, модель случайных эффектов.*

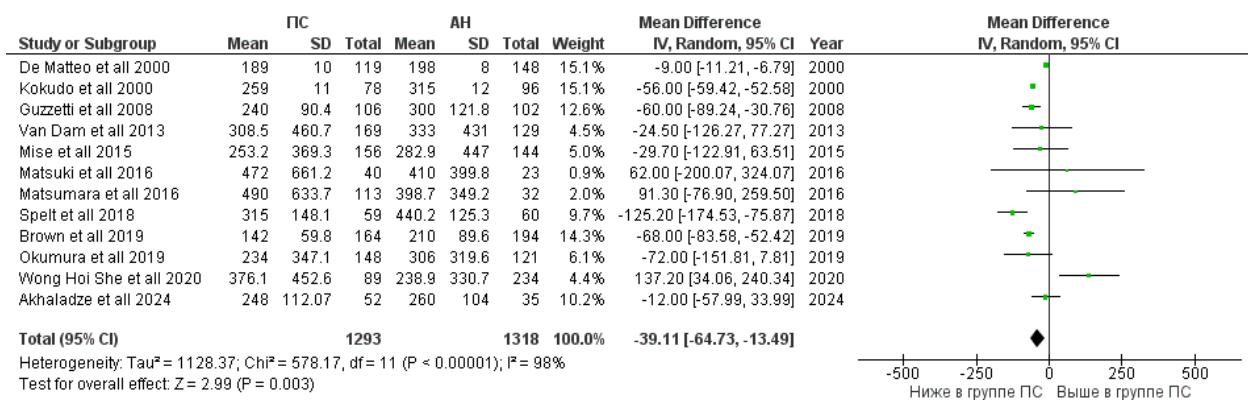
При анализе с использованием теста Эggera публикационного смещения по исследуемым факторам выявлено не было. Диаграммы рассеяния представлены ниже.



*Диаграммы рассеяния предоперационных факторов: 1. Предоперационный статус пациентов по шкале ASA. 2. Синхронность метастатического поражения. 3. Билобарный характер метастатического поражения печени. 4. Множественный характер поражения печени. 5. Частота применения предоперационной химиотерапии. 6. Размеры удаляемых метастатических узлов, модель случайных эффектов. 7. Применение лапароскопического доступа.*

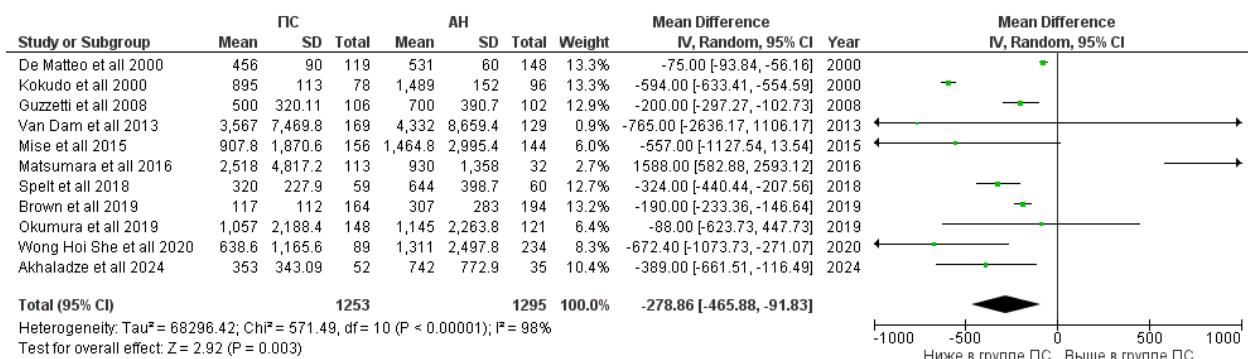
### 7.3. Сравнение непосредственных результатов паренхимосберегающих и анатомических резекций печени

В 12 исследованиях приводились данные по длительности операции. В группе паренхимосберегающих резекций длительность операции была статистически достоверно ниже (ВРС – -39.11 95% ДИ [-64.73, -13.49],  $p = 0,003$ ) (блобограмма 8).



Блобограмма 8. Длительность операции, модель случайных эффектов.

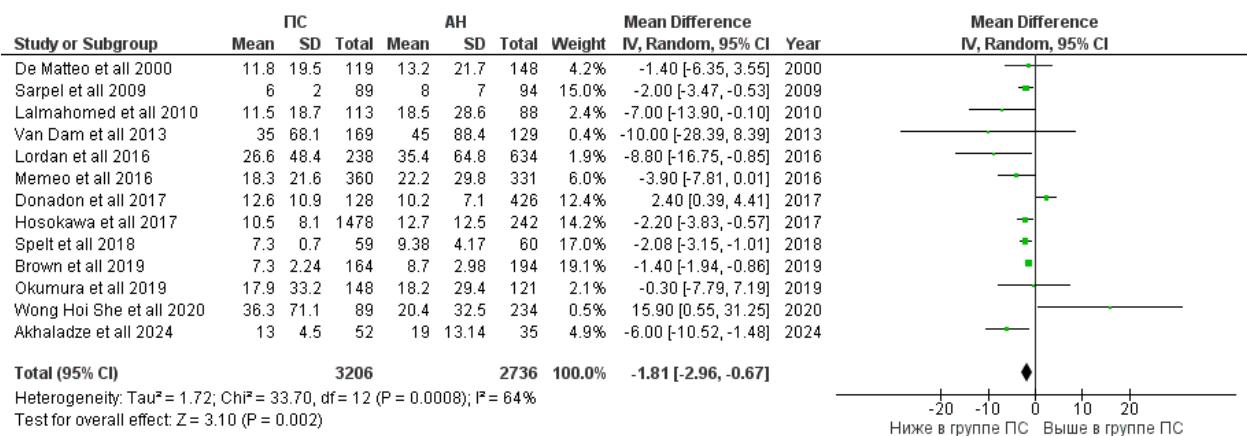
В группе паренхимосберегающих резекций печени кровопотеря также была статистически достоверно ниже (ВРС – -278.86 95% ДИ [-465.88, -91.83],  $p = 0,003$ ), при этом она описывалась в 11 исследованиях (блобограмма 9).



Блобограмма 9. Кровопотеря, модель случайных эффектов.

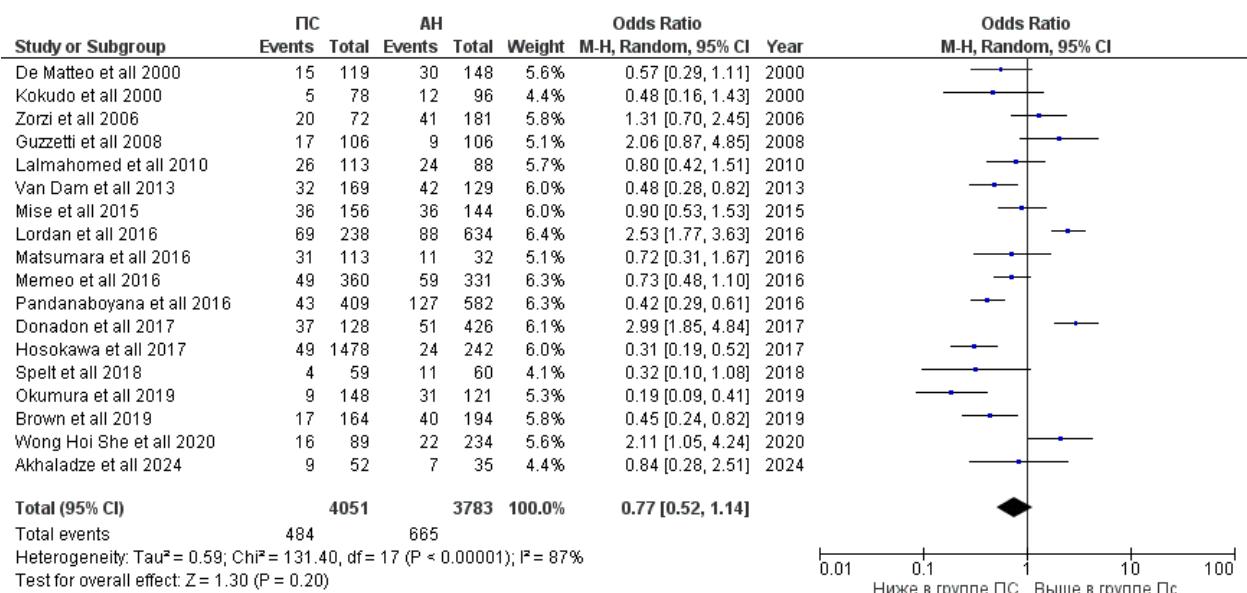
В 13 исследованиях приводились данные о длительности пребывания в стационаре после операции (блобограмма 10). В группе анатомических

резекций печени послеоперационный койко-день статистически значимо больше (ВРС - 1.81 95% ДИ [-2.96, -0.67],  $p = 0,002$ ).



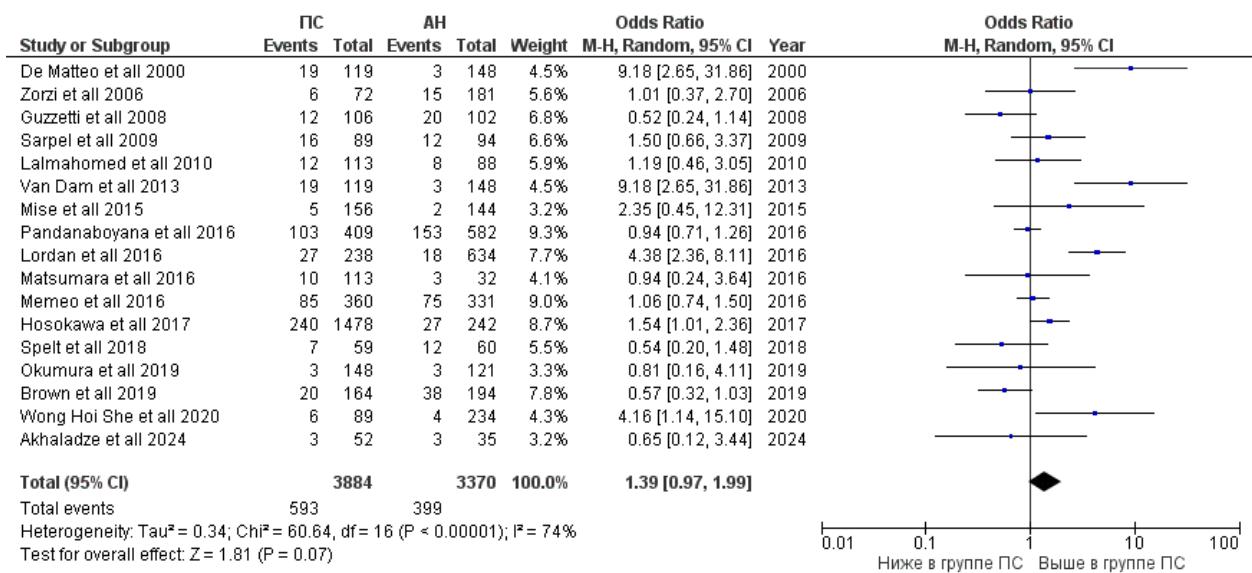
*Блобограмма 10. Длительность пребывания в стационаре после операции, модель случайных эффектов.*

Частота послеоперационных осложнений в группах без статистически значимой разницы (ОШ - 0.77 95% ДИ [0.52, 1.14],  $p = 0,2$ ), данные были представлены в 18 исследованиях (блобограмма 11).



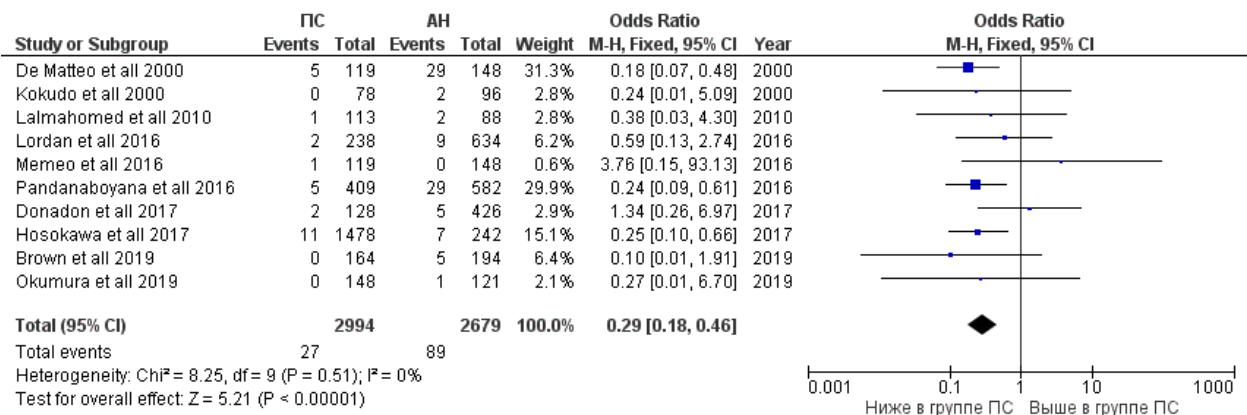
*Блобограмма 11. Частота послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo, модель случайных эффектов.*

Положительный край резекции был описан в 17 исследованиях. По результатам анализа статистически значимой разницы в представленных группах выявлено не было (ОШ - 1.39; 95% ДИ [0.97, 1.99],  $p = 0,07$ ) (блобограмма 12).



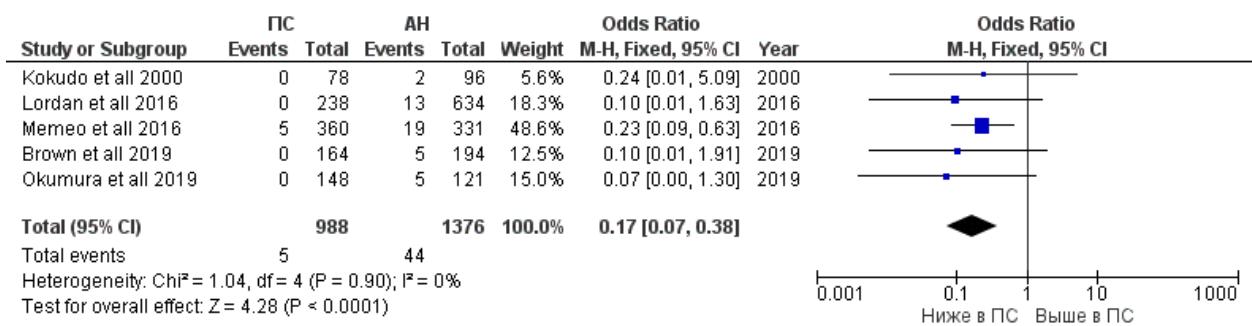
Блобограмма 12. Частота положительного края резекции, модель случайных эффектов.

Данные по послеоперационной летальности были представлены в 10 исследованиях. При анализе полученных данных выявлено, что послеоперационная летальность статистически значимо ниже в группе паренхимосберегающих резекций (ОШ - 0.29; 95% ДИ [0.18, 0.46];  $p < 0,00001$ ) (блобограмма 13).



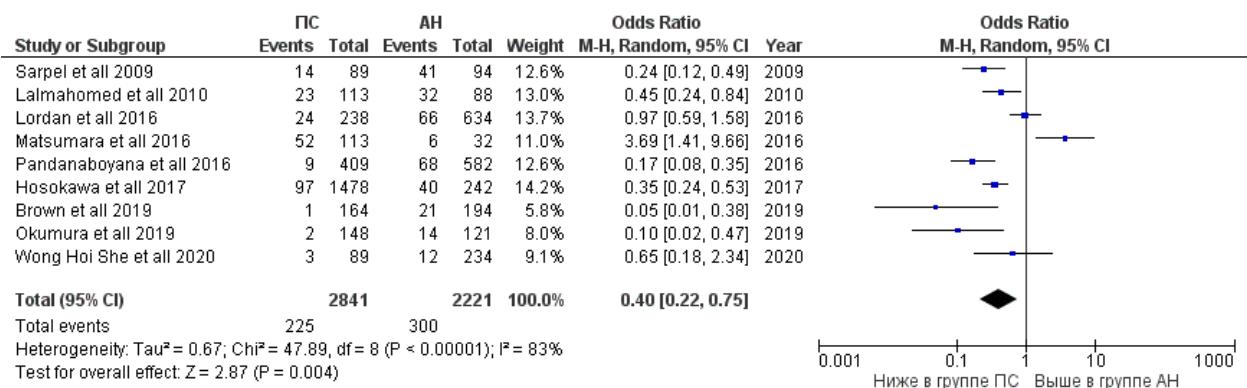
Блобограмма 13. Частота летальных исходов, модель фиксированного эффекта.

Частота возникновения острой послеоперационной печеночной недостаточности была представлена лишь в 5 исследованиях; по результатам анализа — частота ее возникновения ниже в группе паренхимасберегающих резекций (ОШ - 0.17; 95% ДИ [0.07, 0.38];  $p < 0,00001$ ) (блобограмма 14).



Глобограмма 14. Частота послеоперационной печеночной недостаточности, модель фиксированного эффекта.

Частота послеоперационных гемотрансфузий была также ниже в группе паренхимосберегающих резекций (ОШ - 0.40; 95% ДИ [0.22, 0.75]; p = 0,004) (блобограмма 15).



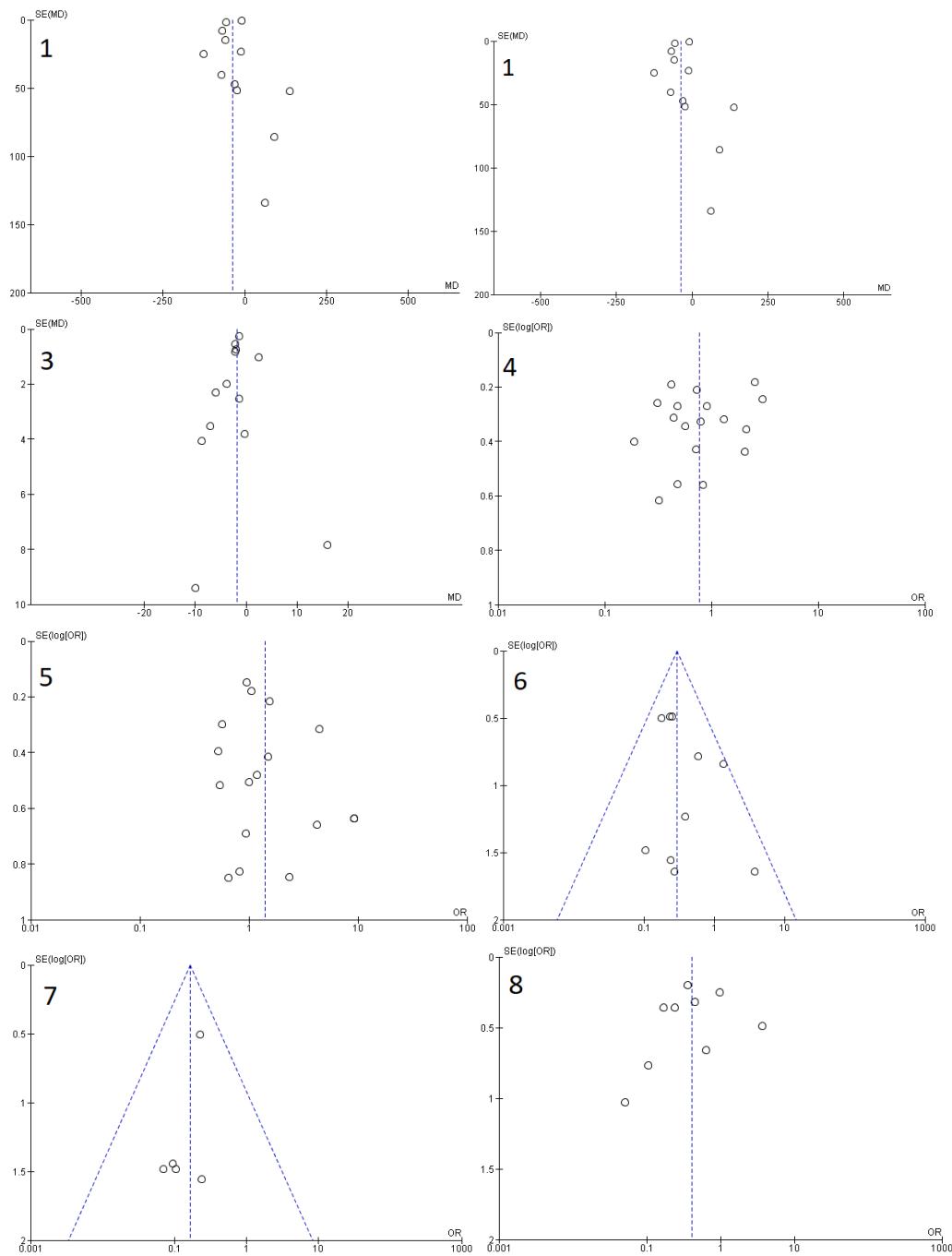
Глобограмма 15. Частота послеоперационной гемотрансфузии, модель случайных эффектов.

При анализе полученных данных посредством теста Эггера выявлено публикационное смещение по критерию ОППН и частоты летальных исходов. После коррекции методом “Trim and fill” статистическая значимость различий сохранилась (Таблица 7.2.)

Таблица 7.2. Анализ публикационного смещения.

Критерий	Тест Эггера	До коррекции	После коррекции
Частота ОППН	0,0113	ОШ - 0.17; 95% ДИ [0.07, 0.38]	ОШ - 0.21; 95% ДИ [0.12, 0.38]
Частота летальных исходов	0,00116	ОШ - 0.29; 95% ДИ [0.18, 0.46]	ОШ - 0.27; 95% ДИ [0.18, 0.41]

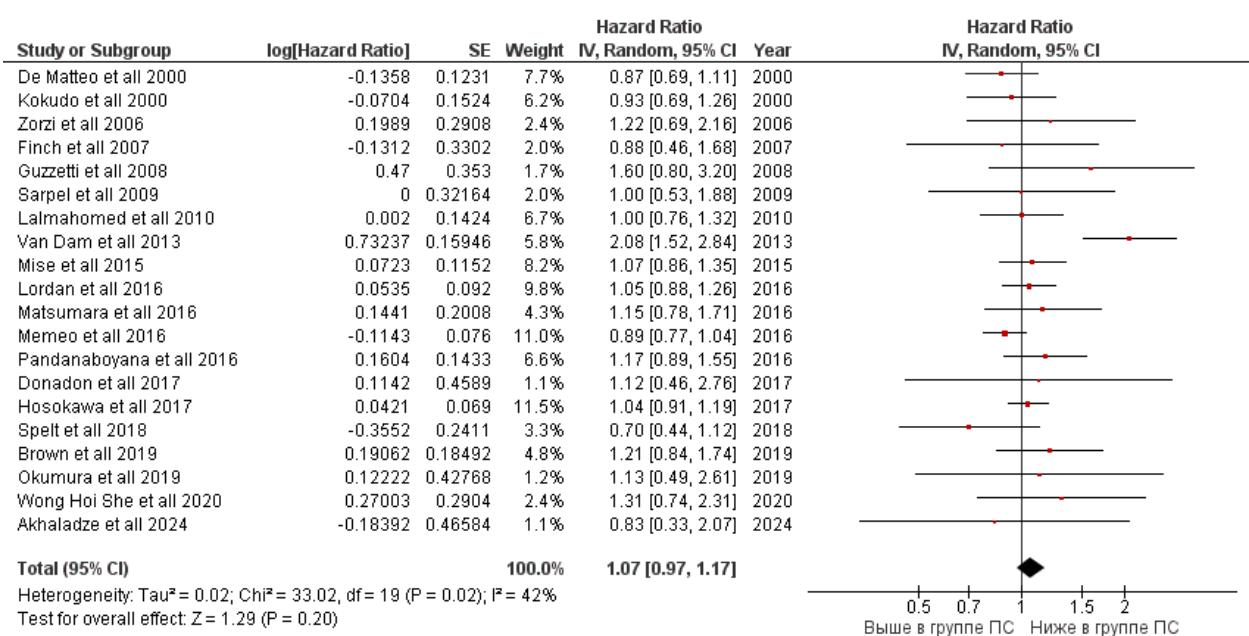
Примечания: ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал.



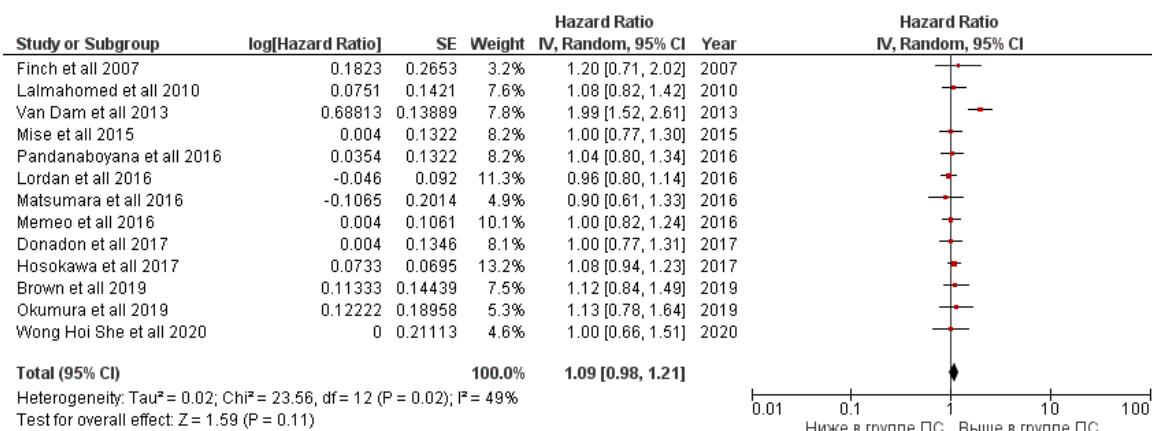
Диаграммы рассеяния непосредственных результатов: 1. Длительной операции. 2. Кровопотеря. 3. Длительность пребывания в стационаре после операции. 4. Частота послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo. 5. Частота положительного края резекции. 6. Частота летальных исходов. 7. Частота послеоперационной печеночной недостаточности. 8. Частота послеоперационной гемотрансфузий.

## 7.4. Сравнение отдаленных результатов паренхимосберегающих и анатомических резекций печени

Оценка общей выживаемости проводилась на основании данных, представленных в 20 исследованиях. При анализе данных было выявлено, что общая выживаемость статистически значимо не отличалась в группе анатомических и паренхимосберегающих резекций (ОР 1.07; 95% ДИ [0.97, 1.17];  $p = 0.20$ ) (Блобограмма 16).



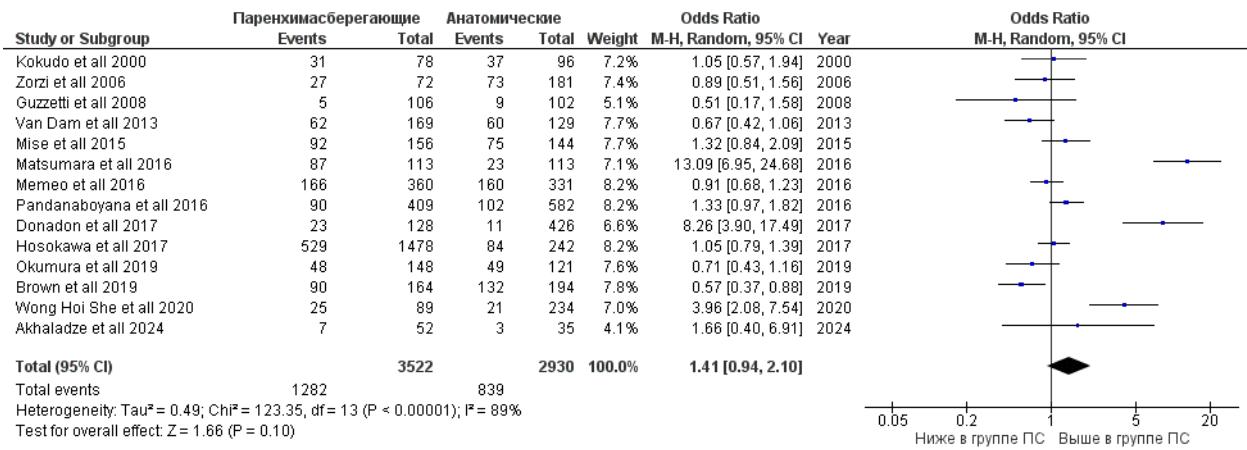
Блобограмма 16. Общая выживаемость, модель случайных эффектов.



Блобограмма 17. Безрецидивная выживаемость, модель случайных эффектов.

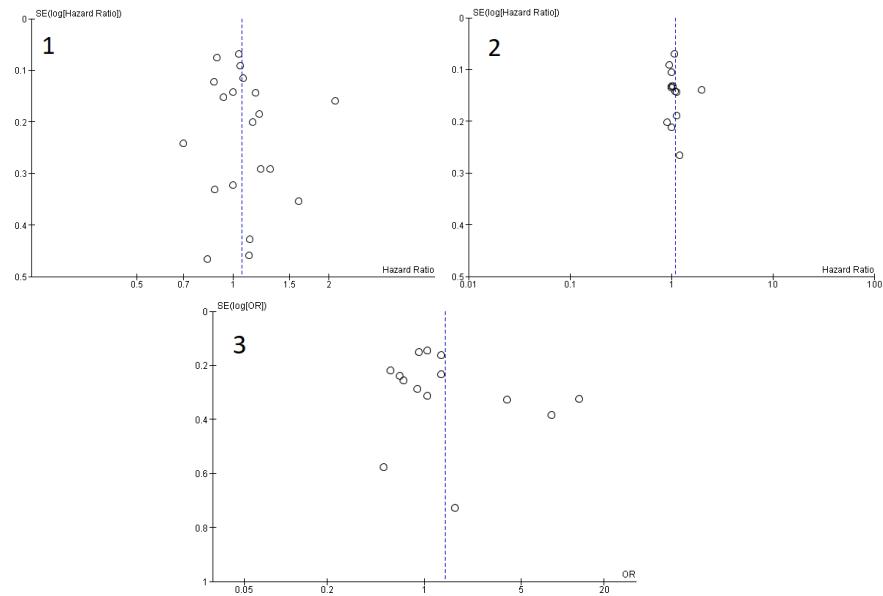
При анализе безрецидивной выживаемости по данным 14 исследований статистически значимой разницы в группах не выявлено (ОР - 1.09; 95% ДИ [0.98, 1.21];  $p = 0.11$ ) (Блобограмма 17).

В сравниваемых группах анализ частоты локальных рецидивов различий не дал (ОШ - 1.41; 95% ДИ [0.94, 2.10];  $p = 0.10$ ) (Блобограмма 18).



Блобограмма 18. Частота локального рецидива, модель случайных эффектов.

При оценке отдаленных результатов тест Эггера не выявил публикационное смещение. Диаграммы рассеяния представлены ниже.



Диаграммы рассеяния для отдаленных результатов: 1. Общая выживаемость. 2. Безрецидивная выживаемость. 3. Частота локального рецидива.

## **7.5. Выводы по результатам метаанализа**

Проведенный нами метаанализ 21 публикации показал, что для паренхимосберегающих резекций печени характерны лучшие непосредственные результаты при сопоставимых с анатомическими резекциями отдаленных результатах. При паренхимосберегающих резекциях объем кровопотери, длительность пребывания в стационаре после операции и длительность операции были статистически достоверно меньше. Примечательно, что частота послеоперационных осложнений в исследуемых группах сопоставима, что подтверждает наш тезис о том, что паренхимосберегающие резекции являются комплексными и технически сложными операциями. При этом данные операции сочетаются с низкой частотой возникновения ОППН и летальности, что говорит о лучшей их переносимости пациентами.

Однако при интерпретации этих результатов важно учитывать ряд факторов. Например, анатомические резекции чаще выполняют пациентам с местно-распространенными опухолями, тогда как паренхимосберегающие операции обычно проводят больным со сниженной функцией печени. Кроме того, на непосредственные результаты, такие как кровопотеря и длительность операции, может влиять разный уровень хирургического опыта. Различия в подходах к лечению между медицинскими учреждениями также способны влиять на продолжительность госпитализации, увеличивая неоднородность данных. Еще одним важным фактором, способствующим высокой гетерогенности исследования, является широкий временной диапазон включенных публикаций — с 1985 по 2023 год. За этот период произошли значительные изменения в техническом оснащении, хирургических методиках, критериях резектабельности и общей тактике ведения пациентов, что могло существенно повлиять как на ближайшие, так и на отдаленные результаты лечения.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ №1

В отделение абдоминальной хирургии ФГБУ РНЦРР МЗ РФ была госпитализирована пациентка К., 71 года. Из анамнеза было известно, что пациентка была ранее оперирована по поводу рака нисходящей ободочной кишки с синхронным метастатическим поражением печени — 04.2024 была выполнена левосторонняя гемиколэктомия. После проведенный 6 курсов химиотерапии по схеме FOLFOX у пациентки, по данным контрольной компьютерной томографии, была отмечена стабилизация опухолевого процесса.

На момент госпитализации по данным компьютерной томографии отмечалась картина множественного билобарного метастатического поражения печени. Отмечались 3 узла размерами до 3 см с инвазией в стенку воротной вены. По данным предоперационной гепатосцинтиграфии суммарный функциональный резерв составил 51%, резерв правой доли — 20%, резерв левой доли — 31%.

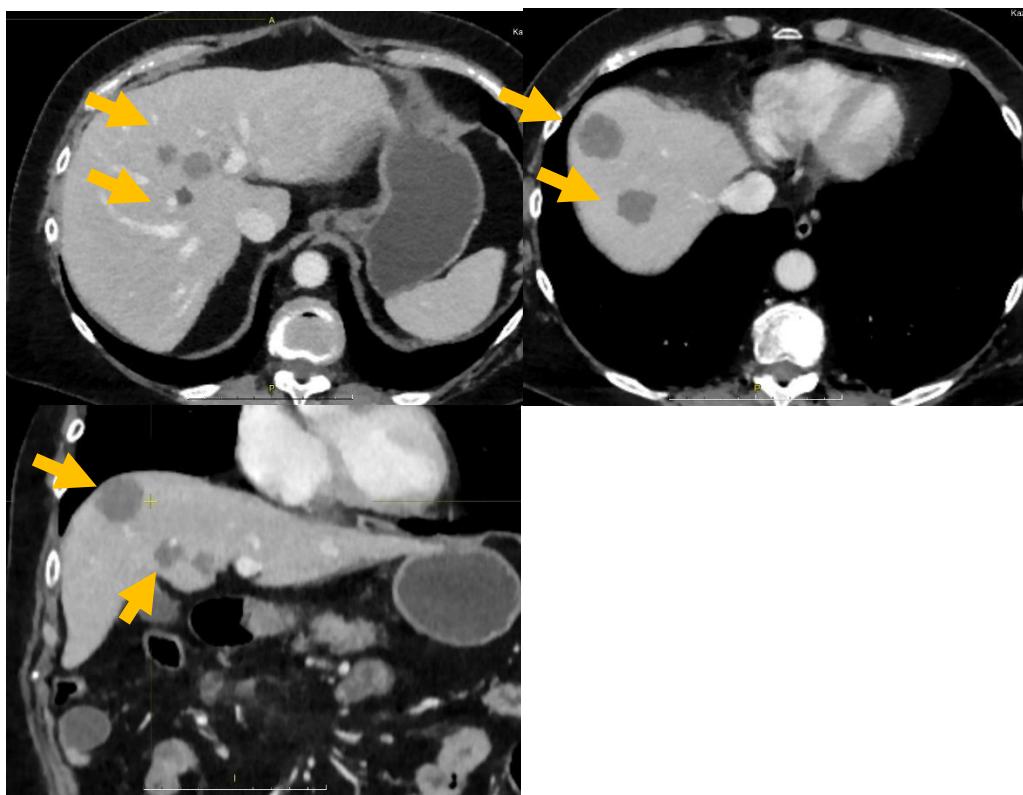


Рисунок 8. Предоперационная компьютерная томография

Учитывая наличие признаков инвазии опухоли в воротную вену пациентке была выполнена правосторонняя гемигепатэктомия. Интраоперационная кровопотеря составила 300 миллилитров. В послеоперационном периоде у пациентке отмечена картина ОППН: на 6 сутки после операции уровень общего билирубина крови составлял 48,7 мкмоль/л, общий белок – 49,3 г/л, клинически отмечено появление отеков нижних конечностей, двустороннего гидроторакса и пастозности мягких тканей передней брюшной стенки. В дальнейшем у пациентки была отмечена картина тромбоцитопении с появлением геморрагической сыпи на коже передней брюшной стенки и нижних конечностей. На фоне проводимой консервативной терапии, инфузии альбумина и плазмафереза у пациентки спустя 4 недели от операции отмечена положительная динамика. Пациентка выписана на амбулаторный этап долечивания.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ №2

В отделение абдоминальной хирургии ФГБУ РНЦРР МЗ РФ был госпитализирован пациент Ч., 69 лет с картиной множественного метастатического поражения печени. Из анамнеза было известно, что пациенту ранее по поводу рака сигмовидной кишки была выполнена резекция. В дальнейшем после проведения 6 курсов химиотерапии по схеме XELOX у пациента отмечено прогрессирование в виде множественного метастатического поражения печени. Далее проведено еще 17 курсов химиотерапии с добавлением таргетного препарата (бевацизумаб).

По данным предоперационной компьютерной томографии отмечалось множественное билобарное метастатическое поражение печени. В I сегменте печени определялся крупный опухолевый узел с инвазией в нижнюю полую вену.

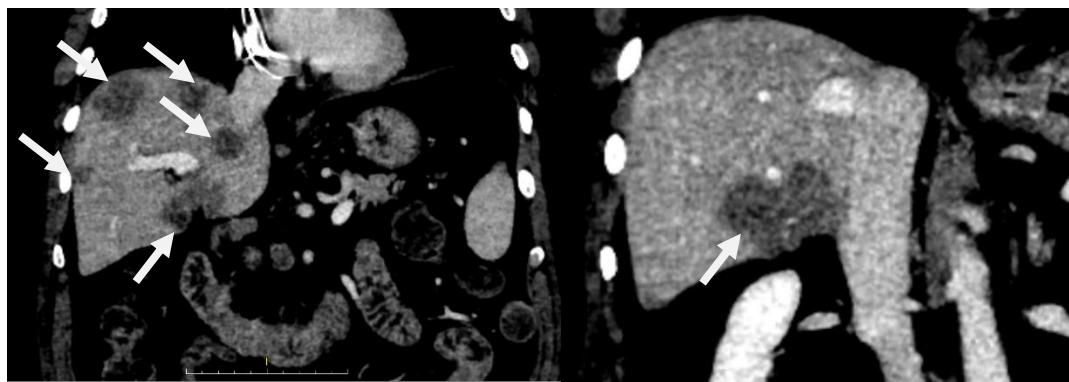


Рисунок 9. Предоперационная компьютерная томография

По данным предоперационной гепатосцинтиграфии отмечено снижение функционального резерва печени: захват радиометки печенью составил 39,5% от общего объема (норма от 45% и выше), при этом вклад левой доли в суммарную функцию печени составлял 22,5%, а правой доли – 17%.

Пациенту была выполнена паренхимосберегающая резекция печени: резекция множественных мелких подкапсулевых метастатических узлов, резекция I сегмента печени с резекцией стенки нижней полой вены, резекция 7 и 8 сегментов печени с сохранением правой печеночной вены. Суммарно было удалено 16 метастатических узлов. В послеоперационном периоде у пациента отмечено локальное скопление серозной жидкости в проекции ложа резекции 7/8 сегментов печени (IIIА по Clavien – Dindo). Скопление дренировали чрескожно. Явлений ОППН у пациента не было. Пациент был выписан на 18 сутки после операции. В дальнейшем проводилась адьювантная химиотерапия в амбулаторных условиях.

Представленные клинические наблюдения ярко иллюстрируют преимущества паренхимосберегающих резекций в клинических сложных ситуациях с множественным билатеральным метастатическим поражением печени. Данная когорта пациента, как правило, проходит через множественные курсы химиотерапии, что значительно ухудшает состояние паренхимы печени и значительно снижает функциональный резерв печени. Сохранение функции печени является ключевым фактором, позволяющим

*достичь улучшения отдаленных результатов за счет как значимого снижения послеоперационной летальности, так и сохранения резерва для адъювантной химиотерапии.*

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Частота первичных и вторичных злокачественных новообразований печени ежегодно растет. Споры о выборе наиболее эффективного метода резекции печени не утихают по сей день. Существующие современные тенденции, а именно: большая эффективность химиотерапевтического лечения, тенденция к применению органосохраняющих методик и пересмотр представлений об онкологической адекватности методик значительно повлияли на представления о критериях эффективности резекций печени.

Современное хирургическое лечение злокачественных новообразований печени невозможно без применения химиотерапевтического лечения. Достижение лучших результатов возможно только в синергии этих двух подходов. Применение химиотерапии позволяет не только улучшить отдаленные результаты у пациентов после хирургического лечения, но и достичь снижения предоперационной опухолевой нагрузки, тем самым улучшая непосредственные результаты[93]. Однако, зачастую, этот эффект достигается посредством множественных курсов ХТ, что вызывает токсическое повреждение всех органов и систем, включая печень[101].

В последние годы парадигма оценки результатов хирургического лечения пациентов со злокачественными новообразованиями печени смещается в сторону сохранения функционального резерва печени и уменьшения количества послеоперационных осложнений без ухудшения отдаленных результатов.

Целью данной диссертационной работы было улучшить непосредственные результаты хирургического лечения опухолей печени с сохранением удовлетворительных онкологических результатов.

Для выполнения поставленной цели, нами были сформированы 4 задачи:

1. Сравнить непосредственные и отдаленные результаты паренхимосберегающих и анатомических резекций печени при метастазах колоректального рака.
2. Определить влияние повреждения печеночной паренхимы на фоне предоперационной химиотерапии на непосредственные результаты паренхимосберегающих резекций печени при метастазах колоректального рака.
3. Сравнить непосредственные и отдаленные результаты лапароскопических и открытых паренхимосберегающих резекций при метастазах колоректального рака в печени.
4. Провести сравнительную оценку непосредственных и отдаленных результатов паренхимосберегающих и анатомических резекций при первичных опухолях печени.

Для выполнения поставленных задач нами были сформированы 3 группы пациентов соответственно этиологии опухолевого процесса:

1. Пациенты с метастазами колоректального рака в печени – 76 человек;
2. Пациенты с гепатоцеллюлярным раком – 14 человек;
3. Пациенты с внутрипеченочным ХЦР – 14 человек.

В каждой из указанных групп был проведен глубокий анализ как непосредственных, так и отдаленных результатов хирургического лечения. Для достижения большей объективности исследования и повышения статистической точности, анализ был выполнен с использованием сложных статистических методов – псевдорандомизации, регрессионного и взвешенного анализа. Дополнительно в группе паренхимосберегающих резекций проведен подгрупповой анализ с оценкой влияния доступа на результаты хирургического лечения. Для определения влияния предоперационной химиотерапии были проанализированы результаты в

группе больных с паренхимосберегающими резекциями печени при метастазах колоректального рака с оценкой влияния предоперационной ХТ на непосредственные результаты.

В рамках решения первой задачи исследования проведен анализ хирургического лечения 76 пациентов с метастазами колоректального рака в печени. Пациенты были разделены на две подгруппы: 25 случаев анатомических и 51 случай паренхимосберегающих вмешательств.

Анализ показал тенденцию к более частому применению паренхимосберегающих резекций при множественном поражении печени (60,8% против 40,0%;  $p = 0,088$ ). Морфометрический анализ выявил, что анатомические резекции выполняли при метастазах большего размера ( $p = 0,005$ ), тогда как коэффициент опухолевой нагрузки был ниже при паренхимосберегающем подходе ( $p = 0,026$ ). Лапароскопический доступ достоверно чаще использовали при паренхимосберегающих резекциях (49% против 16%;  $p = 0,005$ ).

Анализ непосредственных результатов продемонстрировал преимущества паренхимосберегающих резекций: характерна меньшая продолжительность операции, сокращенный срок госпитализации и сниженный объем интраоперационной кровопотери. В подгруппе анатомических резекций зафиксировано 2 случая острой послеоперационной печеночной недостаточности и 1 летальный исход, однако общая частота осложнений не имела статистически значимых межгрупповых различий. Анализ отдаленных результатов не выявил значимых различий в общей и безрецидивной выживаемости.

При оценке предоперационных данных прослежена существенная диспропорция между подгруппами: при более высокой частоте множественного поражения в группе паренхимосберегающих резекций опухолевая нагрузка оказалась выше при анатомических вмешательствах.

Кроме того, лапароскопический доступ, объективно улучшающий непосредственные результаты, применяли преимущественно в первой подгруппе. Для минимизации влияния данных факторов была выполнена псевдорандомизация с формированием сбалансированной выборки из 30 пациентов для последующего сравнительного анализа.

Анализ предоперационных характеристик после псевдорандомизации показал достоверно более высокую частоту паренхимосберегающих резекций при множественном поражении печени ( $p = 0,011$ ) и тенденцию к их более частому выполнению при билобарном распространении метастазов ( $p = 0,109$ ) при сопоставимом коэффициенте опухолевой нагрузки. Эти результаты отражают особенности нашего материала: пациентам с распространённым метастатическим поражением чаще выполнялись паренхимосберегающие операции, так как обширные анатомические резекции в подобных случаях сопряжены с повышенным риском тяжёлых осложнений.

Оценка непосредственных результатов подтвердила преимущества паренхимосберегающего подхода в сокращении сроков госпитализации ( $p < 0,05$ ), тогда как объём интраоперационной кровопотери и продолжительность вмешательства не имели статистически значимых межгрупповых различий. При сопоставимой частоте послеоперационных осложнений в группе паренхимосберегающих резекций не было ни одного случая печёночной недостаточности при наличии 2-х случаев при анатомических резекциях и одного летального исхода на фоне ОППН.

Анализ отдалённых результатов не показал значимых различий в общей и безрецидивной выживаемости между группами ( $p > 0,05$ ). Эти данные свидетельствуют о сопоставимой онкологической эффективности обеих хирургических тактик при явных преимуществах паренхимосберегающего подхода в плане непосредственных результатов.

На основании анализа результатов хирургического лечения пациентов с метастазами колоректального рака в печени нами были выделено 3 типа паренхимосберегающих резекций для конкретных групп пациентов:

- 1 тип – при изолированном поражении одного сегмента печени, когда выполнение паренхимосберегающей операции позволяет уменьшить вероятность осложнений и сохранить больший объем печени в противовес стандартным сегментарным резекциям.
- 2 тип – при множественном поражении печени с вовлечением нескольких сегментов печени, когда технически возможно выполнение би- и трисегментэктомий, однако, паренхимосберегающие резекции позволяют сохранить больший объем печени и уменьшить вероятность осложнений.
- 3 тип – при множественном билобарном поражении печени, когда невозможно выполнение стандартных анатомических резекций или их выполнение связано с высоким риском ОППН. Данный тип операций представляет наибольший интерес, так как позволяет расширить группу пациентов, которым можно выполнить резекцию печени. 3 тип паренхимосберегающих резекций является наиболее сложным и комплексным типом операций, требующим глубокого понимания внутрипеченочной анатомии, технической подготовки и высокого уровня квалификации хирурга.

При решении второй задачи исследования была проанализирована выборка пациентов, перенесших исключительно паренхимосберегающие резекции по поводу метастазов колоректального рака в печени, с разделением на группы в зависимости от применения предоперационной химиотерапии. Сравнительный анализ результатов выявил, что множественный характер поражения печени достоверно чаще встречался в группе, получавшей предоперационную химиотерапию ( $p <0,05$ ), при этом морфометрические показатели опухолевой нагрузки между группами не различались. Известно, что при отборе пациентов на неоадъювантное лечение основным критерием

служила именно количественная характеристика метастатического поражения, являющаяся значимым предиктором агрессивного течения заболевания. Мы отметили существенные различия в хирургической тактике: симультанные операции выполнялись значительно чаще в группе без предшествующей химиотерапии ( $p < 0,05$ ). Большая частота применения лапароскопического доступа в этой группе ( $p < 0,05$ ) была связано с меньшей распространенностью опухолевого поражения, поскольку множественные метастазы существенно усложняют выполнение лапароскопических резекций.

Анализ непосредственных послеоперационных результатов выявил статистически значимые различия: продолжительность операции была существенно меньше в группе с предоперационной химиотерапией ( $p = 0,002$ ), однако частота осложнений оказалась достоверно выше ( $p < 0,05$ ). При этом показатели интраоперационной кровопотери и длительности послеоперационной госпитализации достоверно не различались. Регрессионный анализ продемонстрировал неоднозначные результаты: линейная регрессия подтвердила значимое влияние предоперационной химиотерапии на сокращение длительности оперативного вмешательства ( $p < 0,05$ ). При этом, бинарный логистический регрессионный анализ позволил установить достоверную взаимосвязь между проведением химиотерапии и частотой послеоперационных осложнений: предоперационная химиотерапия достоверно увеличивает вероятность послеоперационных осложнений при паренхимосберегающих резекциях печени ( $p > 0,05$ ). Эти данные подчеркивают сложный характер взаимосвязи между неoadъювантным лечением и хирургическими исходами, указывая на необходимость тщательного индивидуального подхода при отборе пациентов для предоперационной химиотерапии с учетом особенностей опухолевого процесса. Полученные результаты свидетельствуют о том, что, несмотря на повышение частоты осложнений, предоперационная химиотерапия позволяет

сократить продолжительность оперативного вмешательства у пациентов с множественными метастазами в печени, сохраняя при этом сопоставимые показатели кровопотери и сроков госпитализации.

Важным выводом, следующим из данной задачи, является необходимость тщательного отбора пациентов для проведения предоперационной химиотерапии. Мы склоняемся к мнению, что при метастатическом поражении с низким коэффициентом опухолевой нагрузки при технической возможности следует избегать предоперационной химиотерапии в связи с повышением вероятности послеоперационных осложнений. Однако, в клинических ситуациях с множественным метастатическим поражением и высоким коэффициентом опухолевой нагрузки, решение о необходимости проведения химиотерапии должно основываться не только на картине метастатического поражения, но и на биологических факторах опухолевого процесса.

При решении третьей задачи нами был проведен подгрупповой анализ результатов лечения 51 пациента из группы паренхимосберегающих резекций при метастазах колоректального рака в печени в зависимости от применения лапароскопического доступа. Открытые резекции статистически значимо чаще выполняли пациентам, получившим большее количество курсов предоперационной химиотерапии, а также при локализации метастазов в технически сложных сегментах печени. Парадоксальным представляется факт сопоставимости показателей длительности госпитализации и объема интраоперационной кровопотери между группами, несмотря на достоверно более высокую опухолевую нагрузку с большей частотой множественного и билобарного поражения в группе открытых операций, проявляющуюся большей частотой множественного и билобарного поражения. При этом лапароскопические вмешательства характеризовались большей продолжительностью, но меньшей частотой осложнений и случаев положительного края резекции. Данные особенности могут быть объяснены

принципиальными различиями в технике выполнения операций: если анатомические резекции благодаря стандартизированному подходу (ранний доступ к сосудисто-секреторной ножке, фиксированное позиционирование) отличаются предсказуемостью, то паренхимосберегающие вмешательства при распространенных поражениях требуют индивидуального подхода с учетом пространственного расположения метастазов, их соотношения с сосудами, частой интраоперационной сменой позиции пациента и сложностей визуализации глубоко расположенных узлов при лапароскопии, что особенно актуально на этапе освоения методики.

Для определения факторов, влияющих на исходы лапароскопических паренхимосберегающих резекций печени, был проведен регрессионный анализ. Результаты линейной регрессии выявили статистически значимое влияние на продолжительность послеоперационной госпитализации следующих факторов: количество курсов предоперационной химиотерапии ( $p = 0,037$ ), коэффициент опухолевой нагрузки ( $p = 0,034$ ) и локализация метастазов в 7-8 сегментах печени ( $p = 0,004$ ). Анализ также показал, что объем интраоперационной кровопотери достоверно коррелировал с коэффициентом опухолевой нагрузки ( $p = 0,004$ ). При оценке вероятности послеоперационных осложнений единственным значимым предиктором оказалось количество курсов химиотерапии ( $p = 0,011$ ). Примечательно, что ни в одном из проведенных анализов (ни в линейной регрессии, ни в бинарной логистической регрессии) лапароскопический доступ сам по себе не проявил себя как независимый прогностический фактор. Эти данные свидетельствуют, что технические сложности при выполнении лапароскопических резекций обусловлены преимущественно характеристиками опухолевого поражения (высокой опухолевой нагрузкой, множественным и билобарным распространением), а не особенностями лапароскопического доступа. Отсутствие достоверных различий в показателях выживаемости между группами дополнительно подтвердило, что

лапароскопический подход при паренхимосберегающих резекциях не ухудшает онкологические результаты лечения.

Для выполнения четвертой задачи нами были проанализированы результаты хирургического лечения пациентов с первичными опухолями печени. Всего в эту группу вошло 28 пациентов: по 14 пациентов в группе ГЦР и ХЦР.

Анализ непосредственных послеоперационных результатов в группе пациентов с ГЦР продемонстрировал статистически значимые преимущества паренхимосберегающих резекций по сравнению с анатомическими. Были выявлены достоверные различия по таким показателям, как продолжительность послеоперационной госпитализации ( $p = 0,013$ ) и объем интраоперационной кровопотери ( $p = 0,020$ ). Хотя длительность оперативного вмешательства не достигала статистической значимости, наблюдалась тенденция к ее сокращению в основной группе. При анализе отдаленных результатов не обнаружено достоверных различий по показателям общей и безрецидивной выживаемости. Интерпретация этих данных требует осторожности, поскольку в контрольной группе отмечалась более высокая опухолевая нагрузка, тогда как в группе паренхимосберегающих резекций чаще встречался сопутствующий цирроз печени ( $p < 0,05$ ), что могло существенно влиять как на непосредственные, так и на отдаленные исходы лечения.

В группе пациентов с внутрипеченочным ХЦР паренхимосберегающие резекции также показали лучшие непосредственные результаты: меньший объем кровопотери, сокращенный срок госпитализации и меньшую продолжительность операции. При этом частота послеоперационных осложнений в этой группе составила 20% против 44,4% в группе анатомических резекций. В группе анатомических резекций зафиксировано 3 летальных исхода, тогда как после паренхимосберегающих операций наблюдалось лишь одно осложнение без смертельных случаев. Важно

отметить, что группы были сопоставимы по основным предоперационным характеристикам и параметрам опухолевого поражения, что усиливает доказательную ценность полученных результатов. Анализ отдаленных результатов вновь не выявил статистически значимых различий между группами, подтверждая этим онкологическую адекватность паренхимосберегающего подхода. Эти данные подчеркивают важность индивидуального подхода к выбору объема резекции с учетом как онкологических, так и функциональных критериев.

Проведенный нами метаанализ публикаций, посвященных сравнению анатомических и паренхимосберегающих резекций при метастазах колоректального рака в печени показал явные преимущества последних. Объем кровопотери, длительность пребывания в стационаре после операции, длительность операции, частота ОППН, летальность и частота послеоперационных гемотрансфузий были достоверно ниже в исследуемой группе. Сопоставимая частота послеоперационных осложнений в очередной раз указывает на то, что паренхимосберегающий подход не уступает в сложности анатомическому, однако, эти операции лучше переносятся пациентами. В отношении отдаленных результатов достоверных отличий получено не было: общая выживаемость, безрецидивная выживаемость и частота локального рецидива были сопоставимы, что указывает на онкологическую адекватность паренхимосберегающей методики.

На основании материала, изложенного в диссертации, можно заключить, что паренхимосберегающие резекции являются эффективным методом хирургического лечения злокачественных новообразований печени. Паренхимосберегающие резекции позволяют повысить резектабельность и достичь лучших непосредственных результатов без ухудшения отдаленных. Предоперационная химиотерапия при метастазах колоректального рака достоверно точно уменьшает длительность операции и увеличивает частоту осложнений при паренхимосберегающих резекциях печени. Влияние

предоперационной химиотерапии на объем кровопотери и длительность пребывания в стационаре после паренхимосберегающей резекции неочевидна. Лапароскопическая паренхимосберегающая резекция печени является также онкологически адекватным и хирургически эффективным методом лечения, однако, высокая гетерогенность пациентов с множественным и билобарным характером поражения наводит на мысль о необходимости дальнейшего исследования данного вопроса.

## **ВЫВОДЫ**

1. Паренхимосберегающие резекции печени позволяет достичь лучших непосредственных результатов при сопоставимых отдаленных. Для данного типа резекция характерны меньшая длительность пребывания в стационаре (12 дней против 18 дней в группе анатомических резекций) и меньшая вероятность развития острой послеоперационной печеночной недостаточности. При большей частоте множественного характера поражения ( $p = 0,011$ ) для паренхимосберегающих резекций характерно сохранение большего объема печеночного остатка. Также для данной группы не характерны осложнения класса IIIА и выше согласно классификации Clavien — Dindo. Общая ( $p = 0,769$ ) и безрецидивная ( $p = 0,295$ ) выживаемость достоверно в исследуемых группах не отличались, а частота локального рецидива была сопоставима ( $p = 1$ ). Выделенные нами типы паренхимосберегающих резекций доказывают, что данная методика позволяет повысить резектабельность в клинически сложных ситуациях с множественным билобарным метастатическим поражением печени.
2. Применение предоперационной химиотерапии при паренхимосберегающих резекциях печени по поводу метастазов колоректальной этиологии связано с увеличением вероятности послеоперационных осложнений (29% против 5 % в группе сравнения;  $p = 0,035$ ) и сокращением длительность операции (200 минут против 310 в контрольной группе;  $p = 0,002$ ). Проведенный регрессионный анализ демонстрирует независимое влияние непосредственно факта проведения химиотерапии как на частоту послеоперационный осложнений ( $p = 0,002$ ), так и вероятность развития осложнений ( $p = 0,045$ ).
3. Лапароскопическая паренхимосберегающая резекция является безопасным и эффективным методом хирургического вмешательства.

Проведенный регрессионный анализ не продемонстрировал независимого влияния лапароскопического доступа на частоту послеоперационных осложнений ( $p = 0,728$ ), на длительность операции ( $p = 0,353$ ), объем кровопотери ( $p = 0,788$ ) и длительность пребывания в стационаре после операции ( $p = 0,362$ ). При сравнении отдаленных результатов лапароскопических и открытых паренхимосберегающих резекций значимых отличий в отношении общей ( $p = 0,764$ ) и безрецидивной ( $p = 0,667$ ) выживаемости нами не получено. Выполнение операций при множественных и билобарных метастазах является технически сложным, что требует определения когорты пациентов, у которых данная методика применима.

4. Анализ непосредственных результатов анатомических и паренхимосберегающих резекций печени при первичных опухолях показал преимущества последних. В группе гепатоцеллюлярного рака для паренхимосберегающих резекций была характерна меньшая длительность пребывания в стационаре после операции ( $p = 0,013$ ) и меньший объем интраоперационной кровопотери ( $p = 0,020$ ). В группе внутрипеченочной холангикарциномы для паренхимосберегающих резекций была характерна меньшая длительность операции ( $p = 0,019$ ). При анатомических резекциях по поводу внутрипеченочной холангикарциномы отмечена высокая послеоперационная летальность (33%). Анализ отдаленных результатов достоверной разницы как в общей, так и в безрецидивной выживаемости в исследуемых группах не выявил.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Пациентам с метастазами колоректального рака в печени и первичными опухолями печени рекомендуется применение паренхимосберегающих резекций как метода, позволяющего улучшить непосредственные результаты при сопоставимых отдаленных. Данная методика позволяет повысить резектабельность при множественных билобарных метастазах колоректального в печени за счет применения методики резекции с положительным сосудистым краем, туннелизации печени и использования внутривенночных сосудистых коллатералей. Использование предложенного нами алгоритма позволит подобрать оптимальный тип паренхимосберегающей резекции для каждой конкретной клинической ситуации.
2. При планировании паренхимосберегающих резекций рекомендуется тщательная оценка необходимости проведения предоперационной химиотерапии, которая может сыграть как положительную так, и отрицательную роль в контексте непосредственных результатов. При солитарном резектабельном метастатическом узле рекомендуется воздержаться от неоадъювантной химиотерапии в пользу резекции печени. При множественном и билобарном характере метастатического поражения рекомендуется проведение неоадъювантной химиотерапии с целью снижения опухолей нагрузки перед резекцией печени.
3. Использование лапароскопического доступа при паренхимосберегающих резекциях печени следует рассматривать как методу, позволяющую снизить частоту послеоперационных осложнений. При планировании доступа необходимо учитывать особенности клинической картины, локализации очагов и опухолевой нагрузки у каждого конкретного пациента. При множественном и билобарном характере поражения рекомендуется при планировании паренхимосберегающей резекции отказаться от лапароскопического доступа в пользу открытого.

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АН – анатомические резекции

ПС – паренхимосберегающие резекции

ГЦР – гепатоцеллюлярный рак

ХЦР – холангиоцеллюлярный рак

ОВ – общая выживаемость

БВ – безрецидивная выживаемость

ОТК – открытые резекции печени

ЛСК – лапароскопические резекции печени

ОППН – острая послеоперационная печеночная недостаточность

ОШ – отношение шансов

ДИ – доверительный интервал

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group (шкала оценки общего состояния онкологического больного)

ALLPS – Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy (Двухэтапная резекция печени с пересечением паренхимы печени и лигированием воротной вены)

КТ – компьютерная томография

ASA – American Society of Anesthesiologists (шкала оценки физического состояния пациента перед анестезией и хирургическими вмешательствами)

## **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Kim D. Y. Changing etiology and epidemiology of hepatocellular carcinoma: Asia and worldwide. // J Liver Cancer. 2024 Mar;24(1):62-70. doi: 10.17998/jlc.2024.03.13.
2. Pascale A., Rosmorduc O., Duclos-Vallée J. C. New epidemiologic trends in cholangiocarcinoma. // Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2023 Nov; 47(9):102223. doi: 10.1016/j.clinre.2023.102223.
3. Zhou H., Liu Z., Wang Y., et al. Colorectal liver metastasis: molecular mechanism and interventional therapy. // Signal Transduct Target Ther. 2022 Mar 4;7(1):70. doi: 10.1038/s41392-022-00922-2.
4. Neuberg M., Triantafyllidis I., Lefevre M., et al. Does Chemotherapy-Induced Liver Injury Impair Postoperative Outcomes After Laparoscopic Liver Resection for Colorectal Metastases? // J Gastrointest Surg. 2021 May;25(5):1203-1211. doi: 10.1007/s11605-020-04636-0.
5. Gangi A., Lu S. C. Chemotherapy-associated liver injury in colorectal cancer. // Therap Adv Gastroenterol. 2020 May 20;13:1756284820924194. doi: 10.1177/1756284820924194.
6. Полищук Л. О., Козмин Л. Д., Столяковский Д. Л. и др. Непосредственные результаты резекции печени после неоадьювантной химиотерапии колоректального рака. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2010;(1):30-40.
7. Балиев З. Э., Ахаладзе Г. Г., Гончаров С. В., Рагимов В. А. Сравнение лапароскопических и открытых паренхимосберегающих резекций печени. // Анналы хирургической гепатологии. 2025;30(2):65-71. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2025-2-65-71>

8. Abu Hilal M., Aldrighetti L., Dagher I. et al. The Southampton Consensus Guidelines for Laparoscopic Liver Surgery: From Indication to Implementation. // Ann Surg. 2018 Jul;268(1):11-18. doi: 10.1097/SLA.0000000000002524.
9. Под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Шахзадовой А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, – 2022. – илл. – 252 с. ISBN 978-5-85502-280-3.
10. Kim B. K., Kim S. U., Park J. Y. et al. Applicability of BCLC stage for prognostic stratification in comparison with other staging systems: single centre experience from long-term clinical outcomes of 1717 treatment-naïve patients with hepatocellular carcinoma. // Liver Int. 2012 Aug;32(7):1120-7. doi: 10.1111/j.1478-3231.2012.02811.x.
11. Liu C. Y., Cheng C. Y., Yang S. Y. et al. Mortality Evaluation and Life Expectancy Prediction of Patients with Hepatocellular Carcinoma with Data Mining. // Healthcare (Basel). 2023 Mar 22;11(6):925. doi: 10.3390/healthcare11060925.
12. Turati F., Bertuccio P., Negri E., Vecchia C. L. Epidemiology of cholangiocarcinoma. // Hepatoma Res 2022;8:19. <https://dx.doi.org/10.20517/2394-5079.2021.130>.
13. Elgenidy A., Afifi A. M., Jalal P. K. Survival and Causes of Death among Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma in the United States from 2000 to 2018. // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2022 Dec 5;31(12):2169-2176. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-22-0444.
14. Roberson J., Maguire L. Epidemiological trends in stage IV colorectal cancer // Seminars in Colon and Rectal Surgery. 2023. № 3 (34). С. 100967. doi: 10.1016/j.scrs.2023.100967

15. Qiu M., Hu J., Yang D. et al. Pattern of distant metastases in colorectal cancer: a SEER based study. // Oncotarget. 2015 Nov 17;6(36):38658-66. doi: 10.18632/oncotarget.6130. PMID: 26484417; PMCID: PMC4770727.
16. Creasy J. M., Sadot E., Koerkamp B. G. et al. Actual 10-year survival after hepatic resection of colorectal liver metastases: what factors preclude cure? // Surgery. 2018 Jun;163(6):1238-1244. doi: 10.1016/j.surg.2018.01.004.
17. Wood C.B., Gillis C.R., Blumgart L.H. A retrospective study of the natural history of patients with liver metastases from colorectal cancer. // Clin. Oncol. England, 1976. Vol. 2, № 3. P. 285–288.
18. Wagner J. S., Adson M. A., Van Heerden J. A. et al. The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. A comparison with resective treatment. // Ann Surg. 1984 May;199(5):502-8. doi: 10.1097/00000658-198405000-00002. PMID: 6721600; PMCID: PMC1353475..
19. Tebala G. D., Avenia S., Cirocchi R. et al. Turning points in the practice of liver surgery: A historical review. // Ann Hepatobiliary Pancreat Surg. 2024 Aug 31;28(3):271-282. doi: 10.14701/ahbps.24-039.
20. Cantlie J. On a new arrangement of the right and left lobes of the liver. // Anat. Soc. Gt. Britain Ireland. 1897. Vol. 32. P. 4–9.
21. Yamamoto M., Ariizumi S. I. Glissonean pedicle approach in liver surgery. // Ann Gastroenterol Surg. 2018 Feb 13;2(2):124-128. doi: 10.1002/agrs.3.12062.
22. Galperin E. I., Karagiulian S. R. A new simplified method of selective exposure of hepatic pedicles for controlled hepatectomies. // HPB Surg. 1989 Apr;1(2):119-30. doi: 10.1155/1989/28161.
23. Gotohda N., Cherqui D., Geller D. A. et al. Expert Consensus Guidelines: How to safely perform minimally invasive anatomic liver resection. // J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2022 Jan;29(1):16-32. doi:

10.1002/jhbp.1079.

24. Strasberg S. M., Belghiti J., Clavien P. -A. et al. The Brisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy and Resections // HPB. 2000. Vol. 2, № 3. P. 333–339. doi: 10.1007/978-3-031-55859-7\_40-1
25. Rengers T., Warner S. Surgery for colorectal liver metastases: Anatomic and non-anatomic approach. // Surgery. 2023 Jul;174(1):119-122. doi: 10.1016/j.surg.2023.02.032.
26. Rui L. Energy metabolism in the liver. // Compr Physiol. 2014 Jan;4(1):177-97. doi: 10.1002/cphy.c130024.
27. Гальперин Э. И. Энергетические проблемы в хирургии на примерах холестаза и массивных резекций печени. // Анналы хирургической гепатологии. 2023;28(4):49-60. <https://doi.org/10.16931//1995-5464.2023-4-49-60>
28. Ozawa K. Hepatic function and liver resection. // J Gastroenterol Hepatol. 1990 May-Jun;5(3):296-309. doi: 10.1111/j.1440-1746.1990.tb01632.x.
29. Fujimoto T., Takeda H., Aoyama H. et al. Relationship between initial hepatic uptake of indocyanine green and hepatic energy status in hepatectomized rabbits. // Res Exp Med (Berl). 1983;183(3):193-202. doi: 10.1007/BF01855642.
30. Farghali H., Rilo H., Zhang W. et al. Liver regeneration after partial hepatectomy in the rat. Sequential events monitored by 31P-nuclear magnetic resonance spectroscopy and biochemical studies. // Lab Invest. 1994 Mar;70(3):418-25.
31. Mann D. V., Lam W. W., Hjelm N. M. et al. Human liver regeneration: hepatic energy economy is less efficient when the organ is diseased. Hepatology. 2001 Sep;34(3):557-65. doi: 10.1053/jhep.2001.27012.
32. Rahbari N. N., Garden O. J., Padbury R. et al. Posthepatectomy liver failure:

a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). // Surgery. 2011 May;149(5):713-24. doi: 10.1016/j.surg.2010.10.001.

33. Ocak İ., Topaloğlu S., Acarli K. Posthepatectomy liver failure. // Turk J Med Sci. 2020 Oct 22;50(6):1491-1503. doi: 10.3906/sag-2006-31.
34. Khan A. S., Garcia-Aroz S., Ansari M. A. et al. Assessment and optimization of liver volume before major hepatic resection: Current guidelines and a narrative review. // Int J Surg. 2018 Apr;52:74-81. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.01.042.
35. Pulitano C., Crawford M., Joseph D. et al Preoperative assessment of postoperative liver function: the importance of residual liver volume. // J Surg Oncol. 2014 Sep;110(4):445-50. doi: 10.1002/jso.23671.
36. Kishi Y., Abdalla E. K., Chun Y. S. et al. Three hundred and one consecutive extended right hepatectomies: evaluation of outcome based on systematic liver volumetry. Ann Surg. 2009 Oct;250(4):540-8. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b674df.
37. Abdalla E. K., Adam R., Bilchik A. J. et al. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. // Ann Surg Oncol. 2006 Oct;13(10):1271-80. doi: 10.1245/s10434-006-9045-5.
38. Clavien P. A., Petrowsky H., DeOliveira M. L., Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. // N Engl J Med. 2007 Apr 12;356(15):1545-59. doi: 10.1056/NEJMra065156.
39. Jones R. P., Stättner S., Sutton P. et al. Controversies in the oncosurgical management of liver limited stage IV colorectal cancer. // Surg Oncol. 2014 Jun;23(2):53-60. doi: 10.1016/j.suronc.2014.02.002.
40. Zorzi D., Laurent A., Pawlik T. M., Lauwers G. Y. et al. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. // Br J

Surg. 2007 Mar;94(3):274-86. doi: 10.1002/bjs.5719.

41. Olthof P. B., Schadde E., van Lienden K. P. et al. Hepatic parenchymal transection increases liver volume but not function after portal vein embolization in rabbits. // Surgery. 2017 Oct;162(4):732-741. doi: 10.1016/j.surg.2016.12.014.
42. Olthof P. B., Tomassini F., Huespe P. E. et al. Hepatobiliary scintigraphy to evaluate liver function in associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy: Liver volume overestimates liver function. // Surgery. 2017 Oct;162(4):775-783. doi: 10.1016/j.surg.2017.05.022.
43. Гребенкин Е.Н., Борисова О.А., Фомин Д.К., Ахаладзе Г.Г. К вопросу о функциональном резерве печени. // Анналы хирургической гепатологии. 2017;22(1):25-31. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2017125-31>
44. Tang H., Li B., Zhang H. et al. Comparison of Anatomical and Nonanatomical Hepatectomy for Colorectal Liver Metastasis: A Meta-Analysis of 5207 Patients. // Sci Rep. 2016 Aug 31;6:32304. doi: 10.1038/srep32304.
45. Deng G., Li H., Jia G. Q. et al. Parenchymal-sparing versus extended hepatectomy for colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis. // Cancer Med. 2019 Oct;8(14):6165-6175. doi: 10.1002/cam4.2515. Epub 2019 Aug 28..
46. Шабунин А. В., Парфенов И. П., Бедин В. В. и др. Сравнение паренхим-сберегающих и обширных резекций в лечении больных с метастазами колоректального рака в печень // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2019. – № 1. – С. 42-49. – EDN XBUCJH..
47. Wang K., Liu Y., Hao M. et al. Clinical outcomes of parenchymal-sparing versus anatomic resection for colorectal liver metastases: a systematic review

- and meta-analysis. // World J Surg Oncol. 2023 Aug 8;21(1):241. doi: 10.1186/s12957-023-03127-1.
48. Galjart B., van der Stok E. P., Rothbarth J. et al. Posttreatment Surveillance in Patients with Prolonged Disease-Free Survival After Resection of Colorectal Liver Metastasis. // Ann Surg Oncol. 2016 Nov;23(12):3999-4007. doi: 10.1245/s10434-016-5388-8.
  49. Battula N. , Tsapralis D., Mayer D. et al. Repeat liver resection for recurrent colorectal metastases: a single-centre, 13-year experience. // HPB (Oxford). 2014 Feb;16(2):157-63. doi: 10.1111/hpb.12096.
  50. Matsuoka H., Morise Z., Tanaka C. et al. Repeat hepatectomy with systemic chemotherapy might improve survival of recurrent liver metastasis from colorectal cancer-a retrospective observational study. // World J Surg Oncol. 2019 Feb 15;17(1):33. doi: 10.1186/s12957-019-1575-y.
  51. Sutton T. L., Wong L. H., Walker B. S., et al. Hepatectomy is associated with improved oncologic outcomes in recurrent colorectal liver metastases: A propensity-matched analysis. // Surgery. 2023 Jun;173(6):1314-1321. doi: 10.1016/j.surg.2022.10.019.
  52. Pawlik T.M. Hepatocellular Carcinoma // Surg. Oncol. Clin. N. Am. 2024. Vol. 33, № 1. P. xiii–xiv.
  53. Cucchetti A., Zanello M., Cescon M. et al. Improved diagnostic imaging and interventional therapies prolong survival after resection for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: the university of bologna experience over 10 years. // Ann Surg Oncol. 2011 Jun;18(6):1630-7. doi: 10.1245/s10434-010-1463-8.
  54. Kamiyama T., Nakanishi K., Yokoo H. et al. Analysis of the risk factors for early death due to disease recurrence or progression within 1 year after hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma. // World J Surg Oncol. 2012 Jun 14;10:107. doi: 10.1186/1477-7819-10-107.

55. Park J. H., Koh K. C., Choi M. S. et al. Analysis of risk factors associated with early multinodular recurrences after hepatic resection for hepatocellular carcinoma. // Am J Surg. 2006 Jul;192(1):29-33. doi: 10.1016/j.amjsurg.2005.11.010.
56. Lee J. S., Choi H. W., Kim J. S. et al. Update on Resection Strategies for Hepatocellular Carcinoma: A Narrative Review. // Cancers (Basel). 2024 Dec 6;16(23):4093. doi: 10.3390/cancers16234093.
57. Wakai T., Shirai Y., Sakata J. et al. Anatomic resection independently improves long-term survival in patients with T1-T2 hepatocellular carcinoma. // Ann Surg Oncol. 2007 Apr;14(4):1356-65. doi: 10.1245/s10434-006-9318-z.
58. Kudo A., Tanaka S., Ban D. et al. Anatomic resection reduces the recurrence of solitary hepatocellular carcinoma  $\leq$ 5 cm without macrovascular invasion. // Am J Surg. 2014 Jun;207(6):863-9. doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.06.009. Epub 2013 Oct 8. PMID: 24112679.
59. Cucchetti A., Qiao G. L., Cescon M. et al. Anatomic versus nonanatomic resection in cirrhotic patients with early hepatocellular carcinoma. // Surgery. 2014 Mar;155(3):512-21. doi: 10.1016/j.surg.2013.10.009.
60. Marubashi S., Gotoh K., Akita H. et al. Anatomical versus non-anatomical resection for hepatocellular carcinoma. // Br J Surg. 2015 Jun;102(7):776-84. doi: 10.1002/bjs.9815.
61. Moris D., Tsilimigras D. I., Kostakis I. D. et al. Anatomic versus non-anatomic resection for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. // Eur J Surg Oncol. 2018 Jul;44(7):927-938. doi: 10.1016/j.ejso.2018.04.018.
62. Huang X., Lu S. A Meta-analysis comparing the effect of anatomical resection vs. non-anatomical resection on the long-term outcomes for patients

- undergoing hepatic resection for hepatocellular carcinoma. // HPB (Oxford). 2017 Oct;19(10):843-849. doi: 10.1016/j.hpb.2017.06.003.
63. Sun Z., Li Z., Shi X. L et al. Anatomic versus non-anatomic resection of hepatocellular carcinoma with microvascular invasion: A systematic review and meta-analysis. // Asian J Surg. 2021 Sep;44(9):1143-1150. doi: 10.1016/j.asjsur.2021.02.023.
  64. Ishii M., Mizuguchi T., Kawamoto M. et al. Propensity score analysis demonstrated the prognostic advantage of anatomical liver resection in hepatocellular carcinoma. // World J Gastroenterol. 2014 Mar 28;20(12):3335-42. doi: 10.3748/wjg.v20.i12.3335.
  65. Famularo S., Di Sandro S., Giani A. et al. Recurrence Patterns After Anatomic or Parenchyma-Sparing Liver Resection for Hepatocarcinoma in a Western Population of Cirrhotic Patients. // Ann Surg Oncol. 2018 Dec;25(13):3974-3981. doi: 10.1245/s10434-018-6730-0.
  66. Famularo S., Ceresoli M., Giani A. et al. Is It Just a Matter of Surgical Extension to Achieve the Cure of Hepatocarcinoma? A Meta-Analysis of Propensity-Matched and Randomized Studies for Anatomic Versus Parenchyma-Sparing Liver Resection. // J Gastrointest Surg. 2021 Jan;25(1):94-103. doi: 10.1007/s11605-019-04494-5.
  67. Lin Y., Xu J., Hong J. et al. Prognostic Impact of Surgical Margin in Hepatectomy on Patients With Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis of Observational Studies. // Front Surg. 2022 Feb 9;9:810479. doi: 10.3389/fsurg.2022.810479.
  68. Nitta H., Allard M. A., Sebagh M. et al. Ideal Surgical Margin to Prevent Early Recurrence After Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma. World J Surg. 2021 Apr;45(4):1159-1167. doi: 10.1007/s00268-020-05881-9.

69. Lazzara C., Navarra G., Lazzara S. et al. Does the margin width influence recurrence rate in liver surgery for hepatocellular carcinoma smaller than 5 cm? // Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2017 Feb;21(3):523-529.
70. Bai S., Yang P., Liu J. et al. Surgical Margin Affects the Long-Term Prognosis of Patients With Hepatocellular Carcinoma Undergoing Radical Hepatectomy Followed by Adjuvant TACE. // Oncologist. 2023 Aug 3;28(8):e633-e644. doi: 10.1093/oncolo/oyad088.
71. Michelakos T., Kontos F., Sekigami Y. et al. Hepatectomy for Solitary Hepatocellular Carcinoma: Resection Margin Width Does Not Predict Survival. // J Gastrointest Surg. 2021 Jul;25(7):1727-1735. doi: 10.1007/s11605-020-04765-6.
72. Aoki T., Kubota K., Hasegawa K. et al. Significance of the surgical hepatic resection margin in patients with a single hepatocellular carcinoma. Br J Surg. 2020 Jan;107(1):113-120. doi: 10.1002/bjs.11329.
73. Wang C., Ciren P., Danzeng A. et al. Anatomical Resection Improved the Outcome of Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Propensity Score Matching Analysis of a Retrospective Cohort. // J Oncol. 2022 Oct 25;2022:4446243. doi: 10.1155/2022/4446243.
74. Li H., Li J., Ren B. et al. Parenchyma-sparing hepatectomy improves salvageability and survival for solitary small intrahepatic cholangiocarcinoma. // HPB (Oxford). 2021 Jun;23(6):882-888. doi: 10.1016/j.hpb.2020.10.006.
75. Ke Q., Wang L., Lin Z. et al. Anatomic versus non-anatomic resection for early-stage intrahepatic cholangiocarcinoma: a propensity score matching and stabilized inverse probability of treatment weighting analysis. // BMC Cancer. 2023 Sep 11;23(1):850. doi: 10.1186/s12885-023-11341-z.
76. Yeh C. N., Hsieh F. J., Chiang K. C. et al. Clinical effect of a positive

- surgical margin after hepatectomy on survival of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. // Drug Des Devel Ther. 2014 Dec 17;9:163-74. doi: 10.2147/DDDT.S74940.
77. Andreou A., Knitter S., Schmelzle M., et al. Recurrence at surgical margin following hepatectomy for colorectal liver metastases is not associated with R1 resection and does not impact survival. Surgery. 2021 May;169(5):1061-1068. doi: 10.1016/j.surg.2020.11.024.
78. Sakamoto K., Beppu T., Ogawa K. et al. Prognostic Impact of Surgical Margin Width in Hepatectomy for Colorectal Liver Metastasis. J Clin Transl Hepatol. 2023 Jun 28;11(3):705-717. doi: 10.14218/JCTH.2022.00383.
79. Sugioka A., Kato Y., Tanahashi Y. Systematic extrahepatic Glissonean pedicle isolation for anatomical liver resection based on Laennec's capsule: proposal of a novel comprehensive surgical anatomy of the liver. // J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2017 Jan;24(1):17-23. doi: 10.1002/jhbp.410.
80. Liu W., Cui Y., Wu X. G. et al. Tumor attachment to Major intrahepatic vascular for Colorectal liver metastases. // BMC Surg. 2023 Jun 23;23(1):169. doi: 10.1186/s12893-023-01971-2.
81. Del Fabbro D., Galvanin J., Torzilli G. R1vasc surgery for colorectal liver metastases. // Minerva Surg. 2022 Oct;77(5):441-447. doi: 10.23736/S2724-5691.22.09355-8.
82. Kron P., Lodge P. New trends in surgery for colorectal liver metastasis. // Ann Gastroenterol Surg. 2024 Apr 26;8(4):553-565. doi: 10.1002/agrs.3.12810.
83. Viganò L., Procopio F., Cimino M. M. et al. Is Tumor Detachment from Vascular Structures Equivalent to R0 Resection in Surgery for Colorectal Liver Metastases? An Observational Cohort. // Ann Surg Oncol. 2016 Apr;23(4):1352-60. doi: 10.1245/s10434-015-5009-y.

84. Donadon M., Terrone A., Procopio F. et al. Is R1 vascular hepatectomy for hepatocellular carcinoma oncologically adequate? Analysis of 327 consecutive patients. // *Surgery*. 2019 May;165(5):897-904. doi: 10.1016/j.surg.2018.12.002.
85. Lim C., Goumard C., Casellas-Robert M. et al. Impact on Oncological Outcomes and Intent-to-Treat Survival of Resection Margin for Transplantable Hepatocellular Carcinoma in All-Comers and in Patients with Cirrhosis: A Multicenter Study. // *World J Surg*. 2020 Jun;44(6):1966-1974. doi: 10.1007/s00268-020-05424-2.
86. Torzilli G., Viganò L., Fontana A. et al. Oncological outcome of R1 vascular margin for mass-forming cholangiocarcinoma. A single center observational cohort analysis. // *HPB (Oxford)*. 2020 Apr;22(4):570-577. doi: 10.1016/j.hpb.2019.08.015.
87. Mabilia A., Mazzotta A. D., Robin F. et al. R1 Vascular or Parenchymal Margins: What Is the Impact after Resection of Intrahepatic Cholangiocarcinoma? // *Cancers (Basel)*. 2022 Oct 20;14(20):5151. doi: 10.3390/cancers14205151.
88. Addeo P., Bachellier P. Collateral intrahepatic circulation in presence of hepatic veins obstruction: The "half-moon". // *Dig Liver Dis*. 2021 Jun;53(6):789-791. doi: 10.1016/j.dld.2020.06.026.
89. Morel A., Rivoire M., Basso V. et al. Identification of intra-hepatic communicating veins through the arch sign on CT-scan. // *Surg Radiol Anat*. 2017 Jun;39(6):673-677. doi: 10.1007/s00276-016-1762-2.
90. Urbani L., Colombatto P., Balestri R. et al. Techniques of parenchyma-sparing hepatectomy for the treatment of tumors involving the hepatocaval confluence: A reliable way to assure an adequate future liver remnant volume. // *Surgery*. 2017 Sep;162(3):483-499. doi: 10.1016/j.surg.2017.02.019.

91. Torzilli G., Procopio F., Viganò L. et al. Hepatic vein management in a parenchyma-sparing policy for resecting colorectal liver metastases at the caval confluence. // Surgery. 2018 Feb;163(2):277-284. doi: 10.1016/j.surg.2017.09.003.
92. Патютко Ю. И., Подлужный Д. В., Поляков А. Н. и др. Резекция VII–VIII сегментов печени без реконструкции правой печеночной вены. // Анналы хирургической гепатологии. 2022;27(4):41-46.  
<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-4-41-46>
93. Chan G., Chee C. E. Perioperative Chemotherapy for Liver Metastasis of Colorectal Cancer. // Cancers (Basel). 2020 Nov 26;12(12):3535. doi: 10.3390/cancers12123535.
94. Kawaguchi Y., Vauthey J. N. The Landmark Series: Randomized Control Trials Examining Perioperative Chemotherapy and Postoperative Adjuvant Chemotherapy for Resectable Colorectal Liver Metastasis. // Ann Surg Oncol. 2020 Oct;27(11):4263-4270. doi: 10.1245/s10434-020-08777-z.
95. Filoni E., Musci V., Di Rito A. et al. Multimodal Management of Colorectal Liver Metastases: State of the Art. // Oncol Rev. 2024 Jan 4;17:11799. doi: 10.3389/or.2023.11799.
96. Petrowsky H., Fritsch R., Guckenberger M. et al. Modern therapeutic approaches for the treatment of malignant liver tumours. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020 Dec;17(12):755-772. doi: 10.1038/s41575-020-0314-8.
97. Murakami T., Matsuyama R., Yabushita Y. et al. Efficacy of Conversion Surgery for Initially Unresectable Biliary Tract Cancer That Has Responded to Down-Staging Chemotherapy. // Cancers. 2025; 17(5):873.  
<https://doi.org/10.3390/cancers17050873>
98. Zhou Y., Wang Q., Lin M., Wang S. Survival benefit of conversion surgery

- for initially unresectable biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. // Langenbecks Arch Surg. 2025 Feb 7;410(1):63. doi: 10.1007/s00423-025-03630-x. P
99. Long Y., Huang J., Liao J. et al. Safety and Survival Outcomes of Liver Resection following Triple Combination Conversion Therapy for Initially Unresectable Hepatocellular Carcinoma. // Cancers (Basel). 2023 Dec 17;15(24):5878. doi: 10.3390/cancers15245878.
100. Takamoto T., Mihara Y., Nishioka Y. et al. Surgical treatment for hepatocellular carcinoma in era of multidisciplinary strategies. Int J Clin Oncol. 2025 Mar;30(3):417-426. doi: 10.1007/s10147-025-02703-7.
101. Robinson S. M., Scott, J., Manas D. M., White S. A. The assessment and management of chemotherapy associated liver injury. // Hepatic Surgery. InTech, 2013. Vol. 25, № 4. P. 275–281. doi: 10.5772/53915
102. Nordlinger B., Sorbye H., Glimelius B. et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. // Lancet Oncol. 2013 Nov;14(12):1208-15. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70447-9.
103. Федягин М. Ю., Ачкасов С. И., Болотина Л. В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки // Злокачественные опухоли 2022. Vol. 12, № 3s2-1. P. 401–454. doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-22
104. Taylor I. Colorectal liver metastases — to treat or not to treat? // Br J Surg. 1985 Jul;72(7):511-6. doi: 10.1002/bjs.1800720703.
105. Kokudo N., Imamura H., Sugawara Y. et al. Surgery for multiple hepatic colorectal metastases. // J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2004;11(2):84-91.

doi: 10.1007/s00534-002-0754-2.

106. Imai K., Adam R, Baba H. How to increase the resectability of initially unresectable colorectal liver metastases: A surgical perspective. // Ann Gastroenterol Surg. 2019 Jul 11;3(5):476-486. doi: 10.1002/ags3.12276.
107. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. // J. Hepatol. Netherlands, 2012. Vol. 56, № 4. P. 908–943. doi: 10.1016/j.jhep.2011.12.001
108. Reig M., Forner A., Rimola J. et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. J Hepatol. 2022 Mar;76(3):681-693. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.018.
109. European Association for the Study of the Liver. EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma. // J Hepatol. 2023 Jul;79(1):181-208. doi: 10.1016/j.jhep.2023.03.010.
110. Choi M., Han D. H., Choi J. S., Choi G. H. Can the presence of KRAS mutations guide the type of liver resection during simultaneous resection of colorectal liver metastasis? // Ann Hepatobiliary Pancreat Surg. 2022 May 31;26(2):125-132. doi: 10.14701/ahbps.21-127.
111. Petrelli F., Arru M., Colombo S. et al. BRAF mutations and survival with surgery for colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis. // Eur J Surg Oncol. 2024 Jun;50(6):108306. doi: 10.1016/j.ejso.2024.108306.
112. Adam R., Laurent A., Azoulay D. et al. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. Ann Surg. 2000 Dec;232(6):777-85. doi: 10.1097/00000658-200012000-00006.
113. Botea F., Bârcu A., Kraft A. et al. Parenchyma-Sparing Liver Resection or Regenerative Liver Surgery: Which Way to Go? Medicina (Kaunas). 2022 Oct 10;58(10):1422. doi: 10.3390/medicina58101422.

114. Петрин А. М., Коваленко Д. Е., Алиханов Р. Б., Ефанов М.Г. Эволюция концепции лапароскопической резекции печени по материалам международных согласительных конференций. // Анналы хирургической гепатологии. 2020;25(3):112-122.  
<https://doi.org/10.16931/1995-5464.20203112-122>
115. Russolillo N., Ciulli C., Zingaretti C. C. et al. Laparoscopic versus open parenchymal sparing liver resections for high tumour burden colorectal liver metastases: a propensity score matched analysis. // Surg Endosc. 2024 Jun;38(6):3070-3078. doi: 10.1007/s00464-024-10797-9.
116. Kalil J. A., Poirier J., Becker B. et al. Laparoscopic Parenchymal-Sparing Hepatectomy: the New Maximally Minimal Invasive Surgery of the Liver-a Systematic Review and Meta-Analysis. // J Gastrointest Surg. 2019 Apr;23(4):860-869. doi: 10.1007/s11605-019-04128-w.
117. Sasaki K., Morioka D., Conci S. et al. The Tumor Burden Score: A New "Metro-ticket" Prognostic Tool For Colorectal Liver Metastases Based on Tumor Size and Number of Tumors. // Ann Surg. 2018 Jan;267(1):132-141. doi: 10.1097/SLA.0000000000002064.
118. Dindo D., Demartines N., Clavien P. A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. // Ann Surg. 2004 Aug;240(2):205-13. doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
119. Torzilli G., Procopio F., Vigano L. et al. The Liver Tunnel: Intention-to-treat Validation of a New Type of Hepatectomy. // Ann Surg. 2019 Feb;269(2):331-336. doi: 10.1097/SLA.0000000000002509.
120. Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Рак ободочной кишки и ректосигмоидного перехода. 2024. ID 396\_4, раздел 3.

121. Luo Z., Bi X. Surgical treatment of colorectal cancer liver metastases: individualized comprehensive treatment makes a difference. // Hepatobiliary Surg Nutr. 2021 Dec;10(6):899-901. doi: 10.21037/hbsn-2021-23.
122. Haddaway N. R., Page M. J., Pritchard C. C., McGuinness L. A. PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis. // Campbell Syst Rev. 2022 Mar 27;18(2):e1230. doi: 10.1002/cl2.1230.
123. DeMatteo R. P., Palese C., Jarnagin W. R. et al. Anatomic segmental hepatic resection is superior to wedge resection as an oncologic operation for colorectal liver metastases. // J Gastrointest Surg. 2000 Mar-Apr;4(2):178-84. doi: 10.1016/s1091-255x(00)80054-2.
124. Kokudo N., Tada K., Seki M. et al. Anatomical major resection versus nonanatomical limited resection for liver metastases from colorectal carcinoma. // Am J Surg. 2001 Feb;181(2):153-9. doi: 10.1016/s0002-9610(00)00560-2.
125. Zorzi D., Mullen J. T., Abdalla E. K., Pawlik T. M. et al. Comparison between hepatic wedge resection and anatomic resection for colorectal liver metastases. // J Gastrointest Surg. 2006 Jan;10(1):86-94. doi: 10.1016/j.jgassur.2005.07.022.
126. Finch R. J., Malik H. Z., Hamady Z. Z. et al. Effect of type of resection on outcome of hepatic resection for colorectal metastases. // Br J Surg. 2007 Oct;94(10):1242-8. doi: 10.1002/bjs.5640.
127. Guzzetti E., Pulitanò C., Catena M. et al. Impact of type of liver resection on the outcome of colorectal liver metastases: a case-matched analysis. // J Surg Oncol. 2008 May 1;97(6):503-7. doi: 10.1002/jso.20979.
128. Sarpel U., Bonavia A. S., Grucela A. et al. Does anatomic versus

- nonanatomic resection affect recurrence and survival in patients undergoing surgery for colorectal liver metastasis? // Ann Surg Oncol. 2009 Feb;16(2):379-84. doi: 10.1245/s10434-008-0218-2.
129. Lalmahomed Z. S., Ayez N., van der Pool A. E. et al. Anatomical versus nonanatomical resection of colorectal liver metastases: is there a difference in surgical and oncological outcome? // World J Surg. 2011 Mar;35(3):656-61. doi: 10.1007/s00268-010-0890-9.
130. Van Dam R. M., Lodewick T. M., Van den Broek M.A. et al. Outcomes of extended versus limited indications for patients undergoing a liver resection for colorectal cancer liver metastases. // HPB (Oxford). 2014 Jun;16(6):550-9. doi: 10.1111/hpb.12181.
131. Mise Y., Aloia T. A., Brudvik K. W. et al. Parenchymal-sparing Hepatectomy in Colorectal Liver Metastasis Improves Salvageability and Survival. // Ann Surg. 2016 Jan;263(1):146-52. doi: 10.1097/SLA.0000000000001194.
132. Pandanaboyana S., Bell R., White A. et al. Impact of parenchymal preserving surgery on survival and recurrence after liver resection for colorectal liver metastasis. // ANZ J Surg. 2018 Jan;88(1-2):66-70. doi: 10.1111/ans.13588.
133. Matsuki R., Mise Y., Saiura A. et al. Parenchymal-sparing hepatectomy for deep-placed colorectal liver metastases. // Surgery. 2016 Nov;160(5):1256-1263. doi: 10.1016/j.surg.2016.06.041.
134. Memeo R., De Blasi V., Adam R. et al. Parenchymal-sparing hepatectomies (PSH) for bilobar colorectal liver metastases are associated with a lower morbidity and similar oncological results: a propensity score matching analysis. // HPB (Oxford). 2016 Sep;18(9):781-90. doi: 10.1016/j.hpb.2016.06.004.
135. Lordan J. T., Roberts J. K., Hodson J. et al. Case-controlled study comparing

- peri-operative and cancer-related outcomes after major hepatectomy and parenchymal sparing hepatectomy for metastatic colorectal cancer. // HPB (Oxford). 2017 Aug;19(8):688-694. doi: 10.1016/j.hpb.2017.04.007.
136. Matsumura M., Mise Y., Saiura A. et al. Parenchymal-Sparing Hepatectomy Does Not Increase Intrahepatic Recurrence in Patients with Advanced Colorectal Liver Metastases. // Ann Surg Oncol. 2016 Oct;23(11):3718-3726. doi: 10.1245/s10434-016-5278-0.
137. Hosokawa I., Allard M. A., Mirza D. F. et al. Outcomes of parenchyma-preserving hepatectomy and right hepatectomy for solitary small colorectal liver metastasis: A LiverMetSurvey study. // Surgery. 2017 Aug;162(2):223-232. doi: 10.1016/j.surg.2017.02.012.
138. Donadon M., Cescon M., Cucchetti A. et al. Parenchymal-Sparing Surgery for the Surgical Treatment of Multiple Colorectal Liver Metastases Is a Safer Approach than Major Hepatectomy Not Impairing Patients' Prognosis: A Bi-Institutional Propensity Score-Matched Analysis. // Dig Surg. 2018;35(4):342-349. doi: 10.1159/000479336.
139. Spelt L., Ansari D., Swanling M. et al. Parenchyma-sparing hepatectomy (PSH) versus non-PSH for bilobar liver metastases of colorectal cancer. Ann Gastroenterol. 2018 Jan-Feb;31(1):115-120. doi: 10.20524/aog.2017.0205.
140. Brown K. M., Albania M. F., Samra J. S. et al. Propensity score analysis of non-anatomical *versus* anatomical resection of colorectal liver metastases. // BJS Open. 2019 Mar 18;3(4):521-531. doi: 10.1002/bjs5.50154..
141. Okumura S., Tabchouri N., Leung U. et al Laparoscopic Parenchymal-Sparing Hepatectomy for Multiple Colorectal Liver Metastases Improves Outcomes and Salvageability: A Propensity Score-Matched Analysis. // Ann Surg Oncol. 2019 Dec;26(13):4576-4586. doi: 10.1245/s10434-019-07902-x.
142. She W. H., Cheung T. T., Ma K. W. et al. Anatomical Versus Nonanatomical

Resection for Colorectal Liver Metastasis. // World J Surg. 2020 Aug;44(8):2743-2751. doi: 10.1007/s00268-020-05506-1.

143. Ахаладзе Г. Г., Гончаров С. В., Рагимов В .А., Балиев З. Э. Сравнительный анализ методов паренхимасберегающей и анатомической резекции при метастазах колоректального рака в печени с использованием метода псевдорандомизации. Анналы хирургической гепатологии. 2024;29(4):90-97. doi: 10.16931/1995-5464.2024-4-90-97.
144. Luo D., Wan X., Liu J., Tong T. Optimally estimating the sample mean from the sample size, median, mid-range, and/or mid-quartile range. // Stat Methods Med Res. 2018 Jun;27(6):1785-1805. doi: 10.1177/0962280216669183.
145. Wan X., Wang W., Liu J., Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. // BMC Med Res Methodol. 2014 Dec 19;14:135. doi: 10.1186/1471-2288-14-135.
146. Shi L., Lin L. The trim-and-fill method for publication bias: practical guidelines and recommendations based on a large database of meta-analyses. // Medicine (Baltimore). 2019 Jun;98(23):e15987. doi: 10.1097/MD.00000000000015987.
147. Fitz-Henry J. The ASA classification and peri-operative risk. // Ann R Coll Surg Engl. 2011 Apr;93(3):185-7. doi: 10.1308/rcsann.2011.93.3.185a.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Алгоритм выбора типа паренхимосберегающей резекции печени.

