

УДК 616.36-089.87

ШЕСТИЛЕТНИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНЬ – МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД

© 2015 М.О. Воздвиженский, В.А. Соловов, А.А. Тюрин, С.М. Дудко, Р.А. Князев

Самарский областной клинический онкологический диспансер

Поступила в редакцию 26.03.2015

Резекция печени является наиболее эффективным методом лечения пациентов с метастазами колоректального рака в этот орган. В настоящее время критерии резектабельности пересмотрены и включают большинство пациентов, у которых все метастазы могут быть удалены с отрицательным краем резекции и адекватным объемом остающейся паренхимы. Тем не менее, только у 30% пациентов возможно выполнить первичную резекцию печени. Показания к резекции могут быть дополнительно расширены за счет комбинации резекции с радиочастотной или другими видами абляции, и уменьшения размеров метастатической опухоли (неoadъювантная химиотерапия). Комплексное лечение метастазов колоректального рака в печень требует современной стратегии, основанной на междисциплинарном подходе.

Ключевые слова: метастазы, печень, колоректальный рак, радиочастотная абляция, химиотерапия

Заболеваемость колоректальным раком (КРР) в России за 2001-2010 гг. увеличилась более чем на 30% и составила 58546 новых случаев за 2010 г. [1]. У 50% первичных больных выявляются метастазы в печень. Резекция печени является наиболее эффективным методом лечения у данной категории больных. Учитывая, что только 30% пациентов с метастазами КРР в печень показана первичная резекция, был разработан междисциплинарный подход ведения больных с метастазами в печень КРР с использованием аблятивных технологий и неoadъювантной химиотерапии.

Цель работы: оценить эффективность междисциплинарного подхода лечения больных с метастазами колоректального рака в печень.

Материал и методы. В ретроспективный анализ включены результаты лечения 874 больных с метастазами колоректального рака в печень, получивших лечение в Самарском областном клиническом онкологическом диспансере (СОКОД) с 2008 по 2014 гг. 449 пациентов (51,4%) были мужчины, 425 (48,6%) составили женщины, средний возраст $58,1 \pm 10,2$ лет (45-72).

Период наблюдения составил от 3 до 68 месяцев. Стратегия и тактика лечения каждого больного разрабатывались междисциплинарной рабочей группой в составе онкохирурга, химио-

терапевта и интервенционного радиолога. В зависимости от полученного лечения пациенты разделены на следующие группы:

Первая группа: 154 (17,9%) пациентам выполнена резекция печени в различных объемах. У всех пациентов была удалена первичная опухоль с регионарными лимфатическими узлами. Выполнено 32 (3,6%) симультантных операции. У 122 пациентов метастазы в печень были выявлены в процессе диспансерного наблюдения.

Вторая группа: 147 (16,9%) больным выполнена радиочастотная абляция (РЧА), из них 54 (5,8%) РЧА выполнена симультантно с удалением первичной опухоли при лапаротомном доступе, 93 (63,3%) выполнено чрескожным доступом в последующем. У всех пациентов РЧА проводили под ультразвуковой навигацией. Для проведения радиочастотной абляции применялись аппараты Cool Tip (Тусо) и RITA (Angiodynamics).

Третья группа: 134 (15,3%) пациентам выполнили 268 сеансов внутриапериартериальной химиоэмболизации печени; в среднем 2,0 сеанса на одного больного. Основными показаниями к трансартериальной химиоэмболизации была неэффективность системной химиотерапии, изолированное метастатическое поражение печени с преимущественным поражением обеих долей, или когда поражение печени определяло прогноз заболевания. У всех пациентов для доступа к общей бедренной артерии был использован метод Сельдингера. Эмболизация выполнялась микросферами DC Bead (Terumo) размерами 300-500 мкм и 100-300 мкм под контролем ангиографического комплекса Innova 4100 (General Electric). Во флакон с микросферами по рекомендованной производителем технологии вводилось 100 мг иринотекана. Для одного сеанса

Воздвиженский Михаил Олегович, доктор медицинских наук, заместитель главврача по лечебной работе. E-mail: mihaile.vozdvizhenskiy@mail.ru

Соловов Вячеслав Александрович, доктор медицинских наук, заведующий отделением интервенционных методов диагностики и лечения

Тюрин Александр Александрович, врач отделения абдоминальной онкологии

Дудко Сергей Михайлович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением абдоминальной онкологии

Князев Рустем Андреевич, врач отделения колопроктологии

химиоэмболизации использовалось 1-2 флакона микросфер и 100-200 мг иринотекана или 50-100 мг доксорубина. Объем вводимой эмульсии в каждой процедуре зависел от размера доли печени и её кровоснабжения и составил от 3 мл до 20 мл. При ответе опухоли на лечение или стабилизации процесса проводили повторную химиоэмболизацию. Ответ на каждый курс лечения определяли по критериям «оценки ответа солидных опухолей» (RECIST) [7].

Четвертая группа: 321 (36,7%) больных получали химиотерапевтическое лечение. Применяли стандартные схемы химиотерапии (5-ФУ+ЛВ, FOLFOX, FOLFIRI). Из них у 176 пациентов использовалась комбинация препаратов 5-фторурацил и лейковорин в режиме клиники Mayo. Лечение по схеме FOLFOX было проведено 148 пациентам. У 23 больных применялась схема FOLFIRI. В ряде случаев (n=9) к основной схеме добавляли таргетные препараты (авастин, эрбитукс). Каждому больному планировалось проведение 6 курсов (при наличии внепеченочных метастазов – 8 курсов) химиотерапии. Среднее число проведенных курсов составило 5,8 (2-20). Уменьшение продолжительности терапии было обусловлено развившейся в ряде случаев токсичностью, а также прогрессированием основного заболевания на фоне проводимой химиотерапии.

Пятая группа: 122 (13,9%) больных получили мультимодальное лечение, включающее комбинацию вышеперечисленных методов. После 3-6 курсов неoadъювантной химиотерапии (FOLFOX, FOLFIRI) и внутриартериальной химиоэмболизации резекцию печени удалось выполнить 29 (25%) пациентам с первично нерезектабельными метастазами. У 37 (30%) пациентов с билобарным поражением резекцию печени сочетали с РЧА. После резекции печени этой группе пациентов провели по 4 курса адъювантной химиотерапии (FOLFOX, FOLFIRI).

Были проанализированы послеоперационная летальность и осложнения. При статистическом анализе использовали регрессионный анализ Кокса. Величина уровня значимости установлена $p < 0,05$. Общая и безрецидивная выживаемость была рассчитана по методу Каплан-Мейера.

Результаты.

Хирургия. В первой группе медиана выживаемости составила 25,5 месяцев. Выполнено 122 (79,3%) анатомических резекций (гемигепатэктомия, в том числе расширенные комбинированные с резекцией нижней полой вены, паранефрия, диафрагмы и сегментэктомия), 32 (20,7%) – атипичных. У 9 (5,8%) пациентов была выполнена вторая операция на печени по поводу рецидива опухоли, который развивался через 3-9 месяцев. Безрецидивная выживаемость после повторной резекции печени составила 28-39 месяцев. В раннем послеоперационном периоде

отмечено 14,9% (n=23) осложнений (экссудативный плеврит, тромбоз глубоких вен, длительная лимфоррея, нагноение послеоперационной раны, внутрибрюшной абсцесс). Послеоперационная летальность составила 5,8% (n=9). Причинами ее стали: печеночная недостаточность (7), острая сердечно-сосудистая недостаточность (2).

Внутриартериальная химиоэмболизация. Всего выполнено 268 циклов химиоэмболизации (в среднем 2,0 на одного пациента) у 130 пациентов. У 6 пациентов (5,2%) наблюдался частичный ответ, у 52 (45%), стабилизация заболевания, и 54 (49,6%) прогрессия. Медиана времени до прогрессирования метастазов в печени после лечения составила 5 месяцев. Медиана времени до прогрессирования заболевания составила 3 месяца. Для всей группы, в том числе пациентам с синхронным поражением печени, медиана выживаемости составила 32 месяцев с момента постановки диагноза первичной опухоли, 26 месяцев от развития метастазов в печень, и 16 месяцев с начала химиоэмболизации. От начала химиоэмболизации 1-, 3- и 5-летняя выживаемость составила 61%, 26% и 5% соответственно. Осложнения развились у 20 (11%) пациентов: инфаркт печени (n=5), гематома в месте катетеризации (n=5), абсцесс печени (n=4), у 4 больных развился острый холецистит, связанный с попаданием эмболизата в пузырную артерию (n=4), лейкопения 1-2 степени (n=3). Послеоперационная летальность при этом виде лечения не наблюдалась.

Радиочастотная абляция. В общей сложности были подвергнуты РЧА 194 опухолевых очага у 147 больных. В период диспансерного наблюдения рецидивы в области РЧА воздействия были выявлены у 11 пациентов (7,5%). Не наблюдалось никакого различия в выживаемости у пациентов, которым РЧА метастазов печени была выполнена симультантно с удалением первичной опухоли, и пациентам которым РЧА выполнена для митохонных метастазов. 1-, 3- и 5-летняя выживаемость составила 94%, 42% и 7% соответственно. Для пациентов с синхронными метастазами медиана выживаемости составила 18 месяцев, а 1- и 3- и 5-летняя выживаемость составила 84%, 36% и 4% соответственно. Осложнения, связанные с РЧА, были диагностированы у 5 (3,4%) пациентов (гипертермия и боли в области вмешательства). В раннем послеоперационном периоде развитие острой сердечной недостаточности привело к летальному исходу у 1 пациента (0,68%).

Системная химиотерапия. При неоперабельных метастазах печени у 321 пациента были использованы стандартные схемы химиотерапии (141 – 5ФУ+ЛВ, 148 – FOLFOX, 32 – FOLFIRI). Медиана выживаемости составила 12 месяцев.

Междисциплинарный подход. Группа, получившая мультимодальное лечение, состояла из 122 пациентов. После 3-6 курсов неoadъювантной

химиотерапии (5ФУ+ЛВ, FOLFOX, FOLFIRI) и внутриартериальной химиоэмболизации резекцию печени удалось выполнить 12 пациентам с первично нерезектабельными метастазами. У 37 пациентов с множественным билобарным поражением резекцию печени сочетали с РЧА. После резекции печени всей группе провели по 4 курса

адъювантной химиотерапии (FOLFOX, FOLFIRI). В этой группе медиана выживаемости составила 29 месяцев. Медиана выживаемости и 6-летняя выживаемость, рассчитанная по методу Каплан-Мейера в зависимости от полученного вида лечения, представлены в табл. 2.

Таблица 2. Выживаемость пациентов в зависимости от полученного лечения

Метод лечения	Медиана выживаемости (мес.)	6-ти летняя выживаемость (%)
резекция печени	29,5	30,0
радиочастотная абляция	18,0	0
внутриартериальная химиоэмболизация	16,0	0
химиотерапия	12,0	0
комбинация методов	32,0	31,2

Обсуждение. Стратегия междисциплинарного подхода к лечению пациентов с метастазами печени КРР основана на определении оптимального сочетания арсенала современных технологий и разработки максимально эффективного сценария лечения для каждого больного. Консилиум в составе онкохирурга, химиотерапевта и интервенционного радиолога определял роль и место каждого метода лечения и последовательность их применения. Резекция печени при метастатическом КРР является основным методом лечения, влияющим на выживаемость пациентов. Согласно исследованию Barugel и др., резекция является единственным радикальным методом лечения метастазов КРР в печень, однако, при этом было отмечено, что только 10-25% случаев изначально резектабельны. Неoadъювантная химиотерапия улучшила выживаемость, позволяя в 10-20% случаев резецировать ранее неоперабельные метастазы [7]. Согласно полученным данным резекция печени была безопасной с невысокими показателями осложнений и смертности: 17,4% и 4,7%, соответственно, а 1, 3-х и 5-летняя выживаемость составила 78,7%, 40,4% и 32,7%, соответственно [14]. Наши показатели осложнений и смертности не отличаются от зарубежных коллег и составили 14,9% и 5,8% соответственно.

Комбинация резекции печени с абляцией позволяет расширить показания для радикального лечения: проводится резекция больших поражений в сочетании с абляцией контрадолевых небольших метастазов. В целом РЧА опухоли должна рассматриваться не как замена резекции, но как дополнительная возможность выполнить радикальную операцию у первично неоперабельных больных [2, 7, 11]. Локальная деструкция должна проводиться только у тех пациентов, у которых может быть достигнута полная абляция с отрицательным неоклеточным краем, неполная же или циторедуктивная РЧА не должна быть использована для лечения. Добавление

РЧА к резекции печени, не увеличивает послеоперационные осложнения и летальность, и сопоставимые с только резекцией [11].

Высокая эффективность актуальных схем химиотерапевтических препаратов (FOLFOX, FOLFIRI, XELOX) позволила не только увеличить выживаемость у неоперабельных пациентов, но и изменить клиническую ситуацию, и некоторые из ранее неоперабельных пациентов могли быть прооперированы после уменьшения размеров метастазов. В частности, около 15-20% пациентов с исходно неудаляемыми метастазами имеют значительное уменьшение опухоли до тех размеров, которые, в конечном итоге, могут считаться резектабельными.

Предлагается следующий алгоритм комплексного лечения: хирургическая резекция метастазов КРР в печень является основным методом лечения. Нерезектабельные пациенты с внутри- и внепеченочным поражением должны получать системную химиотерапию и/или внутриартериальную химиоэмболизацию. Больным с прогрессией заболевания в процессе лечения операция не показана. Эти больные получают дополнительный курс химиотерапии в качестве паллиативной помощи в рамках существующих протоколов. Пациенты с ответом на лечение и стабилизацией процесса должны быть повторно обследованы на предмет возможности выполнения резекции в сочетании с РЧА. Пациентам, у которых резекции R0 возможна, должна быть предложена операция, за которой последует адъювантная химиотерапия.

Выводы: междисциплинарный подход к лечению пациентов с метастазами КРР в печень увеличивает медиану выживаемости больных до 32 месяцев и 6-летнюю выживаемость до 31,2%. У пациентов с множественными метастазами резекция печени возможна в сочетании с РЧА. Предоперационная химиотерапия может уменьшить объем метастатических очагов до возможности выполнения резекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Чиссов, В.И. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность). Ежегодный сборник / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой – М., 2011. С. 13-14.
2. Abdalla, E.K. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases / E.K. Abdalla, J.N. Vauthey, L.M. Ellis et al. // *Ann Surg.* 2004. Vol. 239. P. 818-825. discussion 825-827.
3. Curley, S.A. Surgical treatment of colorectal cancer metastasis / S.A. Curley, F. Izzo, E. Abdalla et al. // *Cancer Metastasis Rev.* 2004. Vol. 23. P. 165-182.
4. Pawlik, T.M. Combined resection and radiofrequency ablation for advanced hepatic malignancies: Results in 172 patients / T.M. Pawlik, F. Izzo, D.S. Cohen et al. // *Ann Surg. Oncol.* 2003. Vol. 10. P. 1059-1069.
5. Rubbia-Brandt, L. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer / L. Rubbia-Brandt, V. Audard, P. Sartoretti et al. // *Ann. Oncol.* 2004. Vol. 15. P. 460-466.

SIX-YEAR RESULTS OF TREATMENT THE PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER METASTASISES IN THE LIVER – INTERDISCIPLINARY APPROACH

© 2015 M.O. Vozdvizhenskiy, V.A. Solovov, A.A. Tyurin, S.M. Dudko, R.A. Knyazev

Samara Regional Clinical Oncology Center

The resection of liver is the most effective method in treatment the patients with colorectal cancer metastasises in this body. Now criteria of resection ability are reconsidered and most of patients at whom all metastasises can be removed with negative edge of resection and adequate volume of the remaining parenchyma include. Nevertheless, only at 30% of patients it is possible to execute primary resection of liver. Indications to resection can be in addition expanded by the resection combination with radio-frequency or other types of ablation, and reduction of metastatic tumor (preoperative chemotherapy) sizes. Complex treatment of colorectal cancer metastases in liver demands the modern strategy based on interdisciplinary approach.

Key words: *metastasis, liver, colorectal cancer, radio-frequency ablation, chemotherapy*

Mikhail Vozdvizhenskiy, Doctor of Medicine, Deputy Chief
Physician on Medical Work. E-mail: mihail.vozdvizhenskiy@mail.ru
Vyacheslav Solovov, Doctor of Medicine, Head of the Interventional
Diagnostics and Treatment Department
Alexander Tyurin, Physician at the Abdominal Oncology Department
Sergey Dudko, Candidate of Medicine, Head of the Abdominal
Oncology Department
Rustem Knyazev, Physician at the Coloproctology Department