

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-1-66-70

УДК: 616.345-006.6-08-033.2:611.36

Для цитирования: Загайнов А.С., Шелехов А.В., Дворниченко В.В., Расулов Р.И., Зубков Р.А. Результаты комплексного лечения колоректального рака с билатеральным метастатическим поражением печени. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (1): 66–70.

For citation: Zagainov A.S., Shelekhov A.V., Dvornichenko V.V., Rasulov R.I., Zubkov R.A. Treatment outcomes of colorectal cancer with bilateral liver metastases. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (1): 66–70.

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА С БИЛАТЕРАЛЬНЫМ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ

А.С. Загайнов¹, А.В. Шелехов¹, В.В. Дворниченко², Р.И. Расулов², Р.А. Зубков²

ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», г. Иркутск, Россия¹
664042, г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32, e-mail: vv.dvornichenko@gmail.com¹

ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, г. Иркутск, Россия²
664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100²

Аннотация

Цель исследования – разработать эффективную схему лечения пациентов с синхронными метастазами в печени при колоректальном раке. **Материал и методы.** В исследование включено 126 пациентов, страдающих раком толстой кишки с синхронными метастазами в печени. В основную группу вошли 64 пациента, которым проводились резекция толстой кишки и резекция печени с радиочастотной абляцией метастазов в остающейся части печени и химиоэмболизацией воротной вены, потом им назначали 4 курса системной химиотерапии, после которой выполняли химиоэмболизацию печеночной артерии. В контрольную группу вошли 62 пациента, которым выполняли резекцию толстой кишки без вмешательства на печень, а через 3–4 нед начинали системную химиотерапию. **Результаты.** Послеоперационные осложнения возникли у 18 (28,1 %) пациентов основной и 10 (16,1 %) пациентов контрольной группы. В ходе исследования умерло 6 пациентов, из них 4 – в основной группе, 2 – в контрольной. Из 18 послеоперационных осложнений в основной группе 9 были связаны с резекцией печени. Медиана выживаемости без признаков прогрессирования в основной группе составила 9,01 мес, в контрольной группе – 5,01 мес ($p=0,001$). Медиана общей выживаемости в основной группе составила 13,8 мес, в контрольной группе – 9,8 мес ($p=0,004$). **Заключение.** Используемая в основной группе больных схема комплексного лечения позволяет улучшить показатели выживаемости.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастатическое поражение печени, химиоэмболизация, резекция печени.

Лечение диссеминированного рака толстой кишки не теряет своей актуальности. Метастатическое поражение печени при колоректальном раке наблюдается у 50–60 % пациентов [1, 2]. Общепринятого терапевтического подхода при лечении нерезектабельных метастазов в печени не существует. Выбор методов паллиативной терапии связан с личными предпочтениями онколога и возможностями клиники. Возможно проведение операций на первичной опухоли и метастазах между курсами системной химиотерапии, которая направлена на уменьшение метастазов и позволяет выполнить резекцию печени при первоначально

нерезектабельном процессе [2, 3]. Также оправдано выполнение симультанных операций на печени и толстой кишке [4, 5], поскольку неoadъювантная химиотерапия увеличивает частоту послеоперационной печеночной недостаточности [6].

Цель исследования – разработать эффективную схему лечения пациентов, страдающих колоректальным раком с синхронным билобарным метастатическим поражением печени.

Материал и методы

Проведено ретроспективное изучение историй болезни пациентов, находившихся на лечении в ГБУЗ

«Областной онкологический диспансер» с колоректальным раком, метастазами в печени, за период с 2002 по 2012 год. В исследование включены 126 больных раком толстой кишки с метастазами в печени на момент диагностики первичной опухоли. Средний возраст больных составил $59,3 \pm 6,4$ года. Первичная опухоль была резектабельна в пределах здоровых тканей. При гистологическом исследовании все опухоли представляли собой аденокарциному кишечного типа. Метастазы поражали обе доли печени, их количество составило 8–10, размеры колебались от 0,5 до 5 см. Для исследования отбирали больных, у которых даже при техническом выполнении процедуры резекции печени объем остающейся паренхимы не превысил бы 20 %. В исследование не включались пациенты с метастазами в другие органы и тяжелыми осложнениями основного заболевания. Во всех случаях диагноз был подтвержден данными эндоскопического исследования и компьютерной томографией. Заключительный диагноз уточнялся после морфологического исследования операционного материала.

До 2007 года при хирургическом лечении выполняли операцию на толстой кишке в стандартном объеме без вмешательства на печени, а через 3–4 нед начинали адьювантную системную химиотерапию. Было пролечено 62 пациента (количество мужчин и женщин было одинаковым). Эта группа была контрольной. Первичная опухоль была локализована в прямой кишке у 17 (27,4 %) пациентов, в ректосигмоидном соединении – у 3 (4,8 %), в слепой кишке – у 6 (9,7 %), в восходящей ободочной кишке – у 10 (16,1 %), в печёночном изгибе ободочной кишки – у 3 (4,8 %), в поперечной ободочной кишке – у 6 (9,7 %), в селезёночном изгибе ободочной кишки – у 2 (3,2 %), в нисходящей ободочной кишке – у 5 (8,1 %), в сигмовидной кишке – у 10 (16,1 %) больных. Выполнялись следующие операции: передняя резекция прямой кишки, экстирпация прямой кишки, сигмоидэктомия, гемиколэктомия слева, резекция поперечной ободочной кишки, гемиколэктомия справа. Затем проводили 4–6 курсов системной химиотерапии по схемам FOLFIRE и FOLFOX4.

С 2007 года для хирургического лечения такой группы пациентов мы используем более агрессивный подход, когда проводится резекция толстой кишки с регионарным лимфатическим коллектором и резекция печени со стороны наибольшего поражения и наиболее крупных очагов. Кроме того, во время операции проводится радиочастотная абляция метастазов в остающейся части печени для снижения объема опухолевой массы. Потом выделяем воротную вену и пункционно вводим раствор липиодола с 50 мг доксорубина. Второй этап лечения начинали через 1 мес после операции – назначали 4 курса системной химиотерапии по

схеме FOLFIRE и FOLFOX4. После завершения 4-го курса системной химиотерапии выполняли химиоэмболизацию печёночной артерии под контролем ангиографии из трансфеморального доступа. Для этого использовали смесь 10 мл липиодола с 50 мг доксорубина.

В основную группу вошло 64 пациента, из них мужчин – 31 (48,4 %), женщин – 33 (51,6 %). Первичная опухоль была локализована в прямой кишке у 19 (29,7 %) пациентов, в ректосигмоидном соединении – у 4 (6,3 %), в слепой кишке – у 4 (6,3 %), в восходящей ободочной кишке – у 9 (14,1 %), в печёночном изгибе ободочной кишки – у 2 (3,1 %), в поперечной ободочной кишке – у 7 (10,9 %), в селезёночном изгибе ободочной кишки – у 2 (3,1 %), в нисходящей ободочной кишке – у 7 (10,9 %), в сигмовидной кишке – у 10 (15,6 %).

В ходе лечения пациентам выполнялись стандартные хирургические вмешательства на толстой кишке: передняя резекция прямой кишки, экстирпация прямой кишки, сигмоидэктомия, гемиколэктомия слева, резекция поперечной ободочной кишки, гемиколэктомия справа. При вмешательстве на печени выполнялись следующие операции: гемигепатэктомия справа и слева, левая латеральная секционэктомия, правая задняя секционэктомия, левая медиальная секционэктомия, бисекционэктомия, сегментэктомия, сегментэктомия, атипичные резекции печени. Гемигепатэктомия выполнена 35 (54,7 %) пациентам. Все остающиеся метастазы в печени подвергались радиочастотной термоабляции. Также во всех случаях производили химиоэмболизацию воротной вены.

При оценке непосредственных результатов лечения анализировались длительность послеоперационного койко-дня, наличие и характер послеоперационных осложнений, послеоперационная летальность, а также частота токсических эффектов химиотерапии III и IV степени в группах. Отдаленные результаты лечения оценивали по показателям общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования.

Статистическая обработка данных проведена при помощи пакета программ Statistica 6.0 компании StatSoft с применением методов непараметрической статистики. Для оценки количественных показателей применяли критерий Манна – Уитни. Для описания показателей выживаемости применялись актуариальными методами. С целью оценки функции выживания использовали метод множительных оценок Каплана – Майера, а также медиану выживания. Для оценки различий функции выживаемости в группах использовали логарифмический ранговый критерий. Во всех случаях различия между группами считали значимыми при вероятности ошибочного отклонения нулевой гипотезы менее 0,05.

Результаты и обсуждение

Послеоперационные осложнения возникли в основной группе у 18 (28,1 %), в контрольной – у 10 (16,1 %) пациентов. При этом наблюдались острая печёночная недостаточность, наружный желчный свищ, тромбоэмболия легочной артерии, нагноение послеоперационного шва, послеоперационное кровотечение, несостоятельность кишечного анастомоза, абсцесс малого таза, инфаркт миокарда, госпитальная пневмония. В основной группе частота послеоперационных осложнений была значимо выше ($p=0,004$), что произошло за счет патологических состояний, связанных с резекцией печени. Действительно, в основной группе 9 (14,1 %) из 18 послеоперационных осложнений были связаны с резекцией печени: острая печёночная недостаточность возникла в 6 (9,4 %), наружный желчный свищ – в 3 (4,7 %) наблюдениях. Все случаи острой печёночной недостаточности возникли после гемипатэктомии.

В послеоперационном периоде в основной группе умерло 4 (6,3 %), в контрольной – 2 (3,2 %) пациента. Причинами смерти в основной группе явилась острая печёночная недостаточность – у 1 (1,6 %), несостоятельность кишечного анастомоза – у 2 (3,2 %), тромбоэмболия легочной артерии – у 1 (1,6 %) больного. В контрольной группе оба пациента погибли вследствие несостоятельности кишечного анастомоза. По количеству летальных исходов статистически значимых различий между группами не обнаружено ($p>0,05$).

Мы сравнили исследуемые группы по возникновению осложнений операций на толстой кишке. По этому фактору группы не различались ($p>0,05$), что позволило заключить, что выполнение одновременных резекций на печени и толстой кишке при метастатическом колоректальном раке не ведет к увеличению риска несостоятельности кишечного анастомоза. Увеличение общего ко-

личества осложнений при подобных операциях определяется увеличением осложнений, связанных с резекцией печени. К такому же выводу пришли сотрудники Института диагностики и лечения рака в Турине (Италия), опубликовавшие своё исследование в 2007 г. [4].

Побочные эффекты адьювантной химиотерапии III и IV степеней в основной группе развились у 5 (7,8 %) пациентов, в контрольной группе – у 7 (11,3 %) больных. Различия не были статистически значимыми ($p=0,507$). Кроме того, пациентам основной группы выполнялась химиоэмболизация печеночной артерии, при которой серьезных осложнений не наблюдалось. Это согласуется с литературными источниками, согласно которым доля тяжелых осложнений этого метода не превышает 3–5 % [7, 8].

В основной группе медиана выживаемости без признаков прогрессирования составила 9,0 мес, в контрольной группе – 5,0 мес. Однолетняя выживаемость без признаков прогрессирования в основной группе составила 38,3 %, двухлетняя – 6,6 %; в контрольной группе однолетняя выживаемость составила 11,6 %, два года ни один из пациентов не пережил, различия статистически значимы ($p=0,001$).

Медиана общей выживаемости пациентов основной группы составила 13,8 мес, в контрольной группе – 9,8 мес. Однолетняя общая выживаемость в основной группе составила 60,9 %, в контрольной – 41,9 %; двухлетняя – 17,2 % и 6,5 %; трехлетняя – 4,7 % и 0 % соответственно, различия между группами статистически значимы ($p=0,004$).

Таким образом, использованная в основной группе схема комплексного лечения показала свою эффективность, что подтвердилось увеличением показателей выживаемости без признаков прогрессирования и общей выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Venderbosch S., de Wilt J.H., Teezenstra S., Loosveld O.J., van Bochove A., Sinnige H.A., Creemers G.J., Tesselaar M.E., Mol L., Punt C.J., Koopman M. Prognostic value of resection of primary tumor in patients with stage IV colorectal cancer: retrospective analysis of two randomized studies and a review of the literature. *Ann Surg Oncol.* 2011 Nov; 18 (12): 3252-60. doi: 10.1245/s10434-011-1951-5.
2. Chua T.C., Saxena A., Liauw W., Kokandi A., Morris D.L. Systematic review of randomized and nonrandomized trials of the clinical response and outcomes of neoadjuvant systemic chemotherapy for resectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol.* 2010 Feb; 17 (2): 492-501. doi: 10.1245/s10434-009-0781-1.
3. Cui Y., Li H., Wu Q., Zhang T., Kong D., Song T., Ru T., Chen P., Li Q. Treatment of colorectal cancer with unresectable synchronous liver-only metastases with combined therapeutic modalities. *J Gastrointest Surg.* 2011 Feb; 15 (2): 285-93. doi: 10.1007/s11605-010-1357-x.
4. Capussotti L., Ferrero A., Vigano L., Ribero D., Lo Tesoriere R., Polastri R. Major Liver Resections Synchronous with Colorectal Sur-

gery. *Annals of Surgical Oncology.* 2007; 14 (1): 195–201. doi: 10.1245/s10434-006-9055-3.

5. Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю. Циторедуктивные операции (Нужно ли удалять первичную опухоль? Где предел разумной циторедукции? *Практическая онкология.* 2014; 15 (2): 93–100.

6. Karoui M., Vigano L., Goyer P., Ferrero A., Luciani A., Aglietta M., Delbaldo C., Cirillo S., Capussotti L., Cherqui D. Combined first-stage hepatectomy and colorectal resection in a two-stage hepatectomy strategy for bilobar synchronous liver metastases. *Br J Surg.* 2010 Sep; 97 (9): 1354-62. doi: 10.1002/bjs.7128.

7. Gonsalves C.F., Brown D.B. Chemoembolization of hepatic malignancy. *Abdom Imaging.* 2009 Sep-Oct; 34 (5): 557-65. doi: 10.1007/s00261-008-9446-y.

8. Афанасьев С.Г., Тузиков С.А. Нерезектабельные опухоли печени (обзор литературы). *Сибирский онкологический журнал.* 2006; 1: 49–54.

Поступила 30.11.16
Принята в печать 16.01.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Загайнов Александр Сергеевич, врач отделения абдоминальной онкологии, Областной онкологический диспансер (г. Иркутск, Россия). E-mail: allexw@yandex.ru. SPIN-код: 7911-9763.

Шелехов Алексей Владимирович, доктор медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной работе, Областной онкологический диспансер (г. Иркутск, Россия). E-mail: avshirkru@yandex.ru. SPIN-код: 1429-3564.

Дворниченко Виктория Владимировна, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Минздрава России (г. Иркутск, Россия). E-mail: vv.dvornichenko@gmail.com. SPIN-код: 9628-8656.

Расулов Родион Исмаилович, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Минздрава России (г. Иркутск, Россия). E-mail: gava@yandex.ru. SPIN-код: 9947-8656.

Зубков Роман Александрович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Минздрава России (г. Иркутск, Россия). E-mail: rzub@yandex.ru. SPIN-код: 3154-3860.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

TREATMENT OUTCOMES OF COLORECTAL CANCER WITH BILATERAL LIVER METASTASES

A.S. Zagainov¹, A.V. Shelekhov¹, V.V. Dvornichenko², R.I. Rasulov², R.A. Zubkov²

Irkutsk Cancer Hospital, Irkutsk¹

32, Frunze Street, 664042-Irkutsk, Russia, e-mail: vv.dvornichenko@gmail.com¹

Department of Oncology of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Russia, Irkutsk²
100, Yubileyniy District, 664049- Irkutsk, Russia²

Abstract

The purpose of the research: to develop an effective treatment regimen for patients with synchronous liver metastases from colorectal cancer. **Material and methods.** The study included 126 patients with colon cancer and synchronous liver metastases. The patients were divided into two groups. Group I consisted of 64 patients, who underwent resection of the colon and hepatic resection with radiofrequency ablation of metastases in the remaining portion of the liver and portal vein chemoembolization. Then, they received 4 courses of systemic chemotherapy followed by hepatic artery chemoembolization. Group II (the control group) consisted of 62 patients, who underwent resection of the colon without hepatic resection. Systemic chemotherapy was administered 3-4 weeks after resection of the colon. **Results.** Postoperative complications occurred in 18 (28.1 %) patients of Group I and in 10 (16.1 %) patients of Group II. Six patients died (4 patients in Group I and 2 patients in Group II). Of the 18 postoperative complications occurred in Group I, 9 were related to hepatic resection. The median progression-free survival time was 9.0 months in Group I patients and 5.0 months in Group II patients, $p=0.001$. The median overall survival time was 13.8 months and 9.8 months in patients of Group I and Group II, respectively ($p=0.004$). **Conclusion.** Treatment options used for Group I patients resulted in improved survival rates.

Key words: colorectal cancer, metastatic liver disease, chemoembolization, hepatic resection.

REFERENCES

1. Venderbosch S., de Wilt J.H., Teerenstra S., Loosveld O.J., van Bochove A., Sinnige H.A., Creemers G.J., Tesselaar M.E., Mol L., Punt C.J., Koopman M. Prognostic value of resection of primary tumor in patients with stage IV colorectal cancer: retrospective analysis of two randomized studies and a review of the literature. *Ann Surg Oncol.* 2011 Nov; 18 (12): 3252-60. doi: 10.1245/s10434-011-1951-5.
2. Chua T.C., Saxena A., Liarw W., Kokandi A., Morris D.L. Systematic review of randomized and nonrandomized trials of the clinical response and outcomes of neoadjuvant systemic chemotherapy for resectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol.* 2010 Feb; 17 (2): 492-501. doi: 10.1245/s10434-009-0781-1.
3. Cui Y., Li H., Wu Q., Zhang T., Kong D., Song T., Ru T., Chen P., Li Q. Treatment of colorectal cancer with unresectable synchronous liver-only metastases with combined therapeutic modalities. *J Gastrointest Surg.* 2011 Feb; 15 (2): 285-93. doi: 10.1007/s11605-010-1357-x.
4. Capussotti L., Ferrero A., Vigano L., Ribero D., Lo Tesoriere R., Polastri R. Major Liver Resections Synchronous with Colorectal Surgery. *Annals of Surgical Oncology.* 2007; 14 (1): 195-201. doi: 10.1245/s10434-006-9055-3.
5. Karoui M., Vigano L., Goyer P., Ferrero A., Luciani A., Aglietta M., Delbaldo C., Cirillo S., Capussotti L., Cherqui D. Combined first-stage hepatectomy and colorectal resection in a two-stage hepatectomy strategy for bilobar synchronous liver metastases. *Br J Surg.* 2010 Sep; 97 (9): 1354-62. doi: 10.1002/bjs.7128.
6. Afanasyev S.G., Dobrodeev A.Ju. Cytoreductive surgery (Should the primary tumor be removed? (What is the optimal cytoreduction?). *Prakticheskaja onkologija.* 2014; 15 (2): 93-100. [in Russian]
7. Gonsalves C.F., Brown D.B. Chemoembolization of hepatic malignancy. *Abdom Imaging.* 2009 Sep-Oct; 34 (5): 557-65. doi: 10.1007/s00261-008-9446-y.
8. Afanasyev S.G., Tuzikov S.A. Inoperable liver tumors (literature review). *Siberian Journal of Oncology.* 2006; 1: 49-54. [in Russian]

Received 30.11.16
Accepted 16.01.17

ABOUT THE AUTHORS

Zagaynov Alexandr S., MD, Surgeon, Abdominal Department, Irkutsk Regional Oncology Hospital (Irkutsk, Russia). E-mail: allewx@yandex.ru. SPIN-code: 7911-9763.

Shelekhov Alexey V., MD, DSc, Deputy Chief Physician, Irkutsk Regional Oncology Hospital (Irkutsk, Russia). E-mail: avshirkru@yandex.ru. SPIN-code: 1429-3564.

Dvornichenko Viktoria V., MD, DSc, Professor, Oncology Department, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education (Irkutsk, Russia). E-mail: vv.dvornichenko@gmail.com. SPIN-code: 9628-8656.

Rasulov Rodion I., MD, DSc, Professor, Oncology Department, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education (Irkutsk, Russia). E-mail: gava@yandex.ru. SPIN-code: 9947-8656.

Zubkov Roman A., MD, PhD, Oncology Department, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education (Irkutsk, Russia). E-mail: rzub@yandex.ru. SPIN-code: 3154-3860.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests