

УДК 616.35-006.6-033.2:611.36

Современные методы лечения больных с метастазами колоректального рака в печень

Е.Н. Гребенкин, В.Д. Чхиквадзе, У.С. Станоевич,
Е.И. Дехисси

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России

Modern treatment methods of patients with liver metastases of colorectal cancer

Ye.N. Grebenkin, V.D. Chhikvadze, U.S. Stanoyevich, Ye.I. Dekhissi

Federal state-funded institution «Russian scientific center of roentgenoradiology»
Ministry of healthcare of the Russian Federation

Цель исследования. Оценивалась эффективность современных методов лечения метастазов колоректального рака в печень.

Материал и методы. В исследование были включены 117 больных с изолированным метастатическим поражением печени. Изучалась эффективность резекций печени, радиочастотной абляции (РЧА), системной и регионарной внутриартериальной химиотерапии (ХИПА).

Результаты. Пятилетняя общая выживаемость при резекциях печени составила 33,3%, безрецидивная – 22,2%, при выполнении РЧА – 16,2 и 13,5% соответственно.

ХИПА позволяет получить большее число положительных ответов, не увеличивая риск генерализации процесса, но не улучшает показатели отдаленной выживаемости по сравнению с системной химиотерапией.

Выводы. Наиболее эффективным методом лечения, позволяющим достичь 33% 5-летней выживаемости, является выполнение резекции печени.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастазы, резекция печени, радиочастотная абляция, регионарная внутриартериальная химиотерапия.

Aim of investigation. Efficacy of the modern methods of treatment of liver metastases of colorectal cancer was estimated.

Material and methods. Overall 117 patients have been included in the study with isolated metastatic liver involvement. Efficacy of liver resection, radio-frequency ablation (RFA), systemic and intra-arterial hepatic chemotherapy (IAHC) was studied.

Results. The five-years general survival rate at liver resection was 33,3%, relapse-free – 22,2%, at RFA – 16,2 and 13,5% respectively.

HACE allows to achieve higher rate of positive response, not increasing risk of generalization of process, but does not improve scores of remote survival rate in comparison to systemic chemotherapy.

Conclusions. The most effective treatment method, allowing to achieve 33% of 5-year survival, is liver resection.

Key words: colorectal cancer, metastases, resection of the liver, radio-frequency ablation, regional end-arterial chemotherapy.

Гребенкин Егор Николаевич – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник ФГБУ РНЦРР Минздрава России. Контактная информация: genbytu@mail.ru; 117997, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86

Grebenkin Yegor N. – MD of Federal state-funded institution «Russian scientific center of roentgenoradiology» Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information: genbytu@mail.ru; 117997, Moscow, Profsoyuznaya street, 86

Чхиквадзе Владимир Давидович – доктор медицинских наук профессор, главный научный сотрудник лаборатории торакальной и абдоминальной хирургии ФГБУ РНЦРР Минздрава России. Контактная информация: 117997, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86

Chhikvadze Vladimir D. – MD, PhD, professor, main research associate of the chest and abdominal surgery laboratory, Federal state-funded institution «Russian scientific center of roentgenoradiology» Ministry of healthcare of the Russian Federation. Contact information: 117997, Moscow, Profsoyuznaya street, 86

Рак толстой кишки является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей. До одного миллиона человек в мире и более 50 тысяч в России ежегодно заболевают *колоректальным раком* (КРР) [2, 4]. У 25–30% таких больных имеются синхронные метастазы в печень и еще у 30–40% метастазы появляются в течение 3 лет после лечения первично не распространенного КРР [1, 8, 9, 17]. Печень остается единственным пораженным органом в 75% случаев [9].

В последнее десятилетие подходы к лечению метастазов КРР значительно изменились. «Золотым стандартом», позволяющим достичь в 30–60% случаев 5-летней выживаемости, в настоящее время является комбинированное лечение с выполнением резекции печени [3, 6, 11, 14, 16, 20, 21].

Согласно последним рекомендациям, резекция печени может быть выполнена если:

- есть возможность выполнения резекции R0;
- есть возможность сохранения 2 смежных сегментов с адекватным кровоснабжением и оттоком желчи;
- остаток печени соответствует критериям безопасности [7], это индивидуальный показатель, который при здоровой печени составляет 20–30% ее паренхимы [23].

Основным критерием радикальности резекции является отсутствие микроскопически выявляемых клеток опухоли в крае резекции, а не «правило 1 см», которое действовало ранее [15, 18].

Расширение показаний позволяет увеличить долю больных с метастазами КРР в печень, подлежащими резекции, однако все равно не позволяет увеличить резектабельность более 20–30% [5, 21].

Для повышения резектабельности метастазов печени были предложены следующие методы: проведение неоадьювантной химиотерапии, в том числе регионарной внутриартериальной (ХИПА), эмболизация ветвей портальной вены, применение методов локальной деструкции, двухступенчатые резекции [10, 24]. При невозможности резекции больным показано выполнение *радиочастотной абляции* (РЧА), результаты которой при небольших размерах очагов приближаются к результатам при выполнении резекций печени [12, 13, 19, 22]. В случае невозможности применения инвазивных методов лечения назначается лекарственная терапия с применением современных химио- и таргетных препаратов.

Целью нашего исследования являлась оценка эффективности существующих методов лечения метастазов КРР в печень.

Материал и методы исследования

В исследование включены 117 пациентов с метастазами КРР в печень, проходивших лечение

в РНЦРР в 2002–2012 гг., у всех проводилось оперативное удаление первичной опухоли.

Первую группу – группу хирургического лечения – составили 27 больных, которым было выполнено 28 резекций печени (у 1 пациентки резекция выполнялась в 2 этапа).

Во вторую группу ($n=37$) вошли больные, которым выполнялось от 1 до 7 процедур РЧА, в среднем $1,8\pm 0,4$ процедуры на одного пациента. Повторные сеансы РЧА осуществлялись при невозможности обработать все метастатические очаги за один сеанс, а также в случае прогрессирования заболевания.

Внутриартериальную химиотерапию получали 49 пациентов, которым было проведено 153 процедуры ХИПА (в среднем $2,9\pm 1,02$ процедуры на одного больного). У 45 человек ХИПА заканчивалась выполнением масляной химиоэмболизации. 28 пациентов, прошедших курс регионарной и системной химиотерапии без РЧА или резекции печени, были выделены в группу сочетанной химиотерапии.

Системную химиотерапию на одном из этапов лечения получали все участники исследования. Применялись режимы FOLFOX 6 и 7, FOLFIRI, Мейо. У 25 пациентов была проведена только системная химиотерапия – эти лица выделены в отдельную группу.

Результаты исследования и их обсуждение

После 28 резекций печени в послеоперационном периоде умер 1 больной (3,6%). У 2 пациентов (7,1%) сформировались подпеченочные абсцессы, успешно излеченные дренированием под УЗ-контролем.

При анализе отдаленной общей и безрецидивной выживаемости больных из группы хирургического лечения получены следующие результаты: (табл. 1 и 2).

У большинства больных прогрессирование заболевания отмечалось в течение первых 5 лет наблюдения, основной пик приходился на срок 18–48 мес. После 5 лет случаев прогрессирования не зарегистрировано (максимальный срок наблюдения 113 мес).

У 37 пациентов с РЧА значимых осложнений не выявлено. Болевой синдром, требующий назначения наркотических анальгетиков, отмечался у 9 больных. Пик болевого синдрома приходился на первые сутки после абляции, в дальнейшем (в течение 2–3 дней после сеанса РЧА) интенсивность болевого синдрома уменьшалась. В 2 случаях послеоперационный период осложнился формированием абсцессов печени в зоне абляции. Необходимости в выполнении открытого дренирования не было, осложнение благополучно разрешилось после пункционного дренирования под контролем УЗИ.

Таблица 1

Показатели безрецидивной выживаемости в группе хирургического лечения

Погодовая безрецидивная выживаемость, %				Медиана выживаемости, мес	СПЖ до наступления рецидива, мес
1 год	2 года	3 года	5 лет		
88,9	44,5	37,0	22,2	23	36,0±5,3

СПЖ – средняя продолжительность жизни.

Таблица 2

Показатели общей выживаемости в группе хирургического лечения

Погодовая общая выживаемость, %				Медиана выживаемости, мес	СПЖ, мес
1 год	2 года	3 года	5 лет		
96,3	74,0	52,6	33,3	46,1	43,5

Таблица 3

Показатели отдаленной выживаемости в группе РЧА

Погодовая общая выживаемость, %				Медиана выживаемости, мес	СПЖ, мес
1 год	2 года	3 года	5 лет		
97,3	56,8	32,4	16,2	27	35,3±3,7

Таблица 4

Показатели безрецидивной выживаемости в группе РЧА

Погодовая безрецидивная выживаемость, %				Медиана безрецидивной выживаемости, мес	СПЖ до наступления рецидива, мес
1 год	2 года	3 года	5 лет		
56,8	32,4	27,0	13,5	16	29,9±4,3

При анализе показателей отдаленной выживаемости получены следующие результаты: (табл. 3 и 4).

Преимущественная смертность наблюдалась в промежутке от 12 до 36 мес (1–3 года). После 5 лет наблюдения ее показатели, как и у больных в группе хирургического лечения, значительно снизились, т. е. основной риск смерти после выполнения РЧА сохраняется на протяжении первых 3 лет наблюдения.

Стоит отметить, что в большинстве случаев прогрессирование заболевания наблюдалось в первые 2 года, после 40 мес его не отмечалось.

В нашем исследовании определена роль таких прогностических факторов, как размер и количество очагов печени. При анализе влияния количества очагов на показатели общей выживаемости больные были разделены на 4 группы. В первую группу вошли пациенты с солитарными очагами, во вторую – с единичными очагами (2–3), третью группу составили больные с 4–5 очагами печени, четвертую – с 6 и более очагами (табл. 5).

Как видно из приведенной таблицы, больные с единичными очагами печени жили даже дольше, чем больные с солитарными очагами, однако при попарном сравнении разница не достоверна ($p=0,7$). Наихудший прогноз определялся в группе с 6 и более очагами, медиана выживаемости в данной группе была сравнима с результатами в группе химиотерапевтического лечения.

Показатели выживаемости при наличии 4–5 очагов достоверно отличались от результатов в группе с 2–3 очагами ($p=0,04$), разница с первой группой недостоверна ($p=0,06$).

Для анализа влияния размеров наибольшего очага на прогноз течения заболевания больные были разделены на 3 группы. В первую группу вошли пациенты с очагами печени до 3 см, во вторую – размером 3–5 см, в третью – более 5 см (табл. 6.)

Изучавшиеся показатели прогноза в группе больных с очагами до 3 см и 3–5 см достоверно не различались ($p=0,6$), медиана выживаемости была сопоставима с результатами в группе хирургического лечения, хотя 5-летняя выживаемость была ниже (25,0 и 16,7% соответственно). Показатели в группе с очагами размером более 5 см были существенно хуже, выживаемость достоверно различалась с первой и второй группой ($p=0,01$ и $0,02$ соответственно), три года не прожил ни один пациент, медиана выживаемости сопоставима с результатами в группе химиотерапевтического лечения.

Таким образом, из полученных данных можно сделать вывод, что влияние на прогноз оказывают оба фактора (количество и размер очагов). Наихудший прогноз, сравнимый с группой химиотерапевтического лечения, наблюдается при наличии 6 и более очагов печени, а также при их размерах более 5 см.

Таблица 5

Зависимость выживаемости в группе РЧА от количества очагов печени

Количество очагов	<i>n</i>	3-летняя выживаемость, %	Медиана выживаемости, мес	<i>p</i>
Солитарный	9	44,5	29	0,01
2–3	7	57,1	38	
4–5	11	27,3	25	
6 и более	10	10	19	

Таблица 6

Зависимость выживаемости в группе РЧА от размера наибольшего очага

Размер очага, см	<i>n</i>	3-летняя выживаемость, %	Медиана выживаемости, мес	<i>p</i>
До 3	12	58,3	38	0,01
3–5	13	41,7	33	
Более 5	12	0	18	

Таблица 7

Сравнение показателей выживаемости в группах с резекцией печени и РЧА

Группа	<i>n</i>	Погодовая выживаемость, %				Медиана выживаемости, мес	<i>p</i>
		1 год	2 года	3 года	5 лет		
Резекция печени	27	96,3	74,0	52,6	33,3	40,1	0,01
РЧА	37	97,3	56,8	32,4	16,2		

Таблица 8

Сравнение частоты ответов на химиотерапию в группах с системным и регионарным введением препаратов

Ответ	ХИПА		Системная ПХТ	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Частичный	22	44,9	14	27,5
Стабилизация	17	34,7	14	27,5
Внутрипеченочное прогрессирование	6	12,2	19	37,2
Внепеченочное прогрессирование	4	8,2	4	7,8
Всего ...	49	100,0	51	100,0

В исследовании сравнивалась выживаемость больных в группе с резекциями печени и РЧА (табл. 7).

Как видно из представленных материалов, пациенты в группе с резекциями жили дольше, чем в группе с РЧА, 5 летняя выживаемость составила 33,3 и 16,2% соответственно, разница достоверна ($p=0,01$).

Помимо результатов хирургического лечения и РЧА, оценивалась роль ХИПА и системной *полихимиотерапии* (ПХТ) в лечении рассматриваемой категории больных. Оценка частоты ответов на регионарную и системную химиотерапию проводилась при помощи шкалы RECIST по данным контрольного обследования после каждого двух курсов химиотерапии.

Выделены 2 группы пациентов: первая ($n=49$) – получавшие ХИПА, вторая ($n=51$) – получавшие системную ПХТ, сравнивались ответы на первую линию химиотерапии (табл. 8).

Специфических для ХИПА побочных эффектов (химический холецистит, гастрит, дуоденит, скле-

ротические изменения желчевыводящих путей, кровотечения) в исследовании не отмечено.

Ни в одной группе полных ответов на химиотерапию получено не было. Частичный ответ значительно чаще обнаруживался в группе ХИПА, стабилизация процесса несколько чаще наблюдалась у больных той же группы. Внутрипеченочное прогрессирование намного чаще отмечалось в группе с системной химиотерапией, частота внепеченочного прогрессирования в группах системной и регионарной химиотерапии не различалась.

Максимальное время наблюдения в группе сочетанной химиотерапии составило 25 мес, в группе системной химиотерапии – 30 мес, медиана выживаемости была соответственно 20,3 и 17,6 мес, однако разница в показателях выживаемости между группами недостоверна (табл. 9).

Выводы

Резекция печени в качестве одного из этапов комбинированной терапии является эффективным

Таблица 9

Показатели выживаемости в группе больных с системной и регионарной химиотерапией

Группа	Общая выживаемость, %				Медиана выживаемости, мес	p
	12 мес	18 мес	24 мес	30 мес		
Сочетанная ПХТ	100,0	59,3	7,4	0	20,3	0,3
Системная ПХТ	88,0	44,0	12,0	4,0	17,6	

методом лечения больных с метастазами колоректального рака в печень, позволяющим достичь высоких показателей отдаленной выживаемости (по материалам нашего исследования 5-летняя выживаемость 33,3%).

Выполнение РЧА дает возможность добиться результатов, существенно превышающих таковые в группе химиотерапевтического лечения (3-летняя выживаемость 32,4%, 5-летняя 16,2%). Несмотря на это, показатели выживаемости в группе РЧА заметно хуже, чем в группе с резекциями печени.

На эффективность РЧА оказывают влияние такие факторы, как количество очагов печени и размер наибольшего очага. Наихудший прогноз, сравнимый с прогнозом при химиотерапевтическом лечении, наблюдается при наличии 6 и более очагов в печени, а также при размере наибольшего очага свыше 5 см.

Регионарная химиотерапия позволяет получить большее число положительных ответов, не увеличивая риск генерализации процесса, однако при этом не влияет на показатели отдаленной выживаемости по сравнению с группой системной химиотерапии.

Список литературы

1. Базин И.С., Гарин А.М., Жарков С.А. Рак толстой кишки – состояние проблемы // Рус. мед. журн. – 2003. – Т. 11, № 11. – С. 674–679.
1. Bazin I.S., Garin A.M., Zharkov S.A. Colorectal cancer – state-of-the-art // Rus. med. zhurn. – 2003. – Vol. 11, N 11. – P. 674–679.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 г. // Вестник ГУ РОНЦ им. Герцена. – 2007.
2. Davydov M.I., Aksel Ye.M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2005 // Bulletin of the Gertsen Cancer Research Center. – 2007.
3. Патютко Ю.И., Пылев А.Л., Сагайдак И.В. и др. Современные подходы к лечению метастазов колоректального рака в печени // Вестн. хир. гастроэнтерол. – 2008. – № 4. – С. 14–28.
3. Patyutko Yu.I., Pylev A.L., Sagaydak I.V. et al. Modern approaches to treatment of liver metastases of colorectal cancer // Vestn. khir. gastroenterol. – 2008. – N 4. – P. 14–28.
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОНИ им. Герцена. – 2011.
4. Oncologic aid to the population of Russia in 2010 / ed. V.I.Chissov, V.V.Starinsky, G.V.Petrova. – M.: Gertsen Moscow oncological research institute. – 2011.
5. Abdalla EK, Adam R, et al Improving Respectability of Hepatic Colorectal Metastases: Expert Consensus Statement. Ann Surg Oncol 2006; 13 (10):1271–80.
6. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. Ann Surg 2004; 239:818–25.
7. Charnsangavej C. Selection for resection: preoperative imaging evaluation, Program of the AHPBA 2006 consensus conference. San Francisco, California, 2006, N 1.
8. Cohen A, Minsky B, Schilsky R. Cancer of the colon. In: Cancer. Principles & Practice of Oncology 1997; 32:971–1251.
9. Faivre J, Rat P, Jack D, et al. Epidemiologie des metastases hepatiques des cancer de colon. Paris Springer Verlag, 1992:5–7.
10. Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, et al. Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. Ann Surg 2003; 237:208–17.
11. Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer, analysis of 1001 consecutive cases. Ann Surg 1999; 230:309–18.
12. Kyung Ho Kim, Yong Sik Yoon, Chang Sik Yu, et al. Comparative analysis of radiofrequency ablation and surgical resection for colorectal liver metastases. J Korean Surg Soc 2011; 81(1):25–34.
13. Mulier S, Ruers T, Jamart J, et al. Radiofrequency ablation versus resection for resectable colorectal liver metastases: time for a randomized trial? An update. Dig Surg 2008; 25(6):445–60.
14. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Française de Chirurgie. Cancer 1996; 77(7):1254–62.
15. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. Ann Surg 2005; 241:715–24.
16. Petri A, Hohn J, Balogh A, et al. Surgical treatment of liver metastasis in colorectal cancer with simultaneous liver resection. Magy Onkol 2010; 54(2):125–8.
17. Poston GJ. Surgical strategies for colorectal liver metastases. Surg Oncol 2004; 13:125–36.
18. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. World J Surg 1995; 19:59–71.
19. Shigemasa Y, Shimizu T, Wakata K, et al. Radiofrequency (RF) ablation for liver metastases of colorectal cancer. Gan To Kagaku Ryoho 2010; 37(12):2291–3.
20. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, et al. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. Br J Cancer 2006; 94, 982–99.
21. Tsoulfas G, Pramateftakis MG, Kanellos I. Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancer. World J Gastrointest Oncol 2011; 3(1):1–9.
22. Van Tilborg AA, Meijerink MR, Sietses C, et al. Long-term results of radiofrequency ablation for unresectable colorectal liver metastases: a potentially curative intervention. Br J Radio 2011; 84 (1002):556–65.
23. Vauthey JN, Pawlik TM, Abdalla EK, et al. Is extended hepatectomy for hepatobiliary malignancy justified? Ann Surg 2004; 239:722–32.
24. Vladov N, Vasilevski I, Takorov I, et al. Rational surgical aggression in multimodal treatment of liver colorectal metastases. Hepatogastroenterology 2012; 59 (113):241–4.