

Роль периоперационной регионарной химиотерапии в лечении больных колоректальным раком с метастатическим поражением печени в группе неблагоприятного прогноза

С.А. Лазарев, А.Ф. Лазарев, К.Г. Мамонтов, А.Г. Котельников, С.Л. Хайс

Алтайский филиал ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Барнаул

Контакты: Сергей Александрович Лазарев serglazarev@bk.ru

Проведен анализ результатов обширных резекций печени с периоперационной регионарной химиотерапией (ХТ) 120 больным с резектабельными метастазами колоректального рака в печень. Множественные метастазы наблюдались у 54 (45 %) больных, билобарное поражение печени у 72 (60 %), 26 (22 %) больных с внепеченочными метастазами. В качестве предоперационной ХТ одной группе лечение проводилось в режиме FOLFOX, другой в этом же режиме в сочетании с бевацизумабом. Добавление к лечению бевацизумаба сопровождалось ростом объективного эффекта до 66 % по сравнению с группой без бевацизумаба — 44 % и частоты лекарственного патоморфоза в опухоли 3-й степени 59 % по сравнению с 5 % без бевацизумаба, но не привело к достоверному повышению показателей отдаленной выживаемости: 5-летняя выживаемость 16 ± 8 %, медиана 35 мес по сравнению с 21 ± 6 % и медианой 29 мес без бевацизумаба.

Дооперационная регионарная внутриартериальная ХТ не привела к увеличению интраоперационной кровопотери и частоты послеоперационных осложнений. Проведение периоперационной ХТ позволило перевести 6 (5 %) пациентов в резектабельное состояние.

Ключевые слова: метастазы колоректального рака в печень, периоперационная регионарная химиотерапия, факторы прогноза

The role of preoperative regional chemotherapy for colorectal metastases in poor prognosis patients

S.A. Lazarev, A.F. Lazarev, K.G. Mamontov, A.G. Kotelnikov, S.L. Khays

The Altai branch of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Barnaul

In this study we have analyzed 120 cases of extensive liver resection with pre- and postoperative regional chemotherapy in poor prognosis patients: 54 (45 %) of them had multiple liver metastases, 72 (60 %) — had bilobar lesions, 26 (22 %) had extrahepatic metastases. Adding bevacizumab to preoperative regional intra-arterial chemotherapy (FOLFOX) has increased objective response rate up to 65 vs 44 % in group without bevacizumab and grade III morphological response rate up to 59 vs 5 % in group without bevacizumab.

Difference in overall survival in both groups was not statistically significant: 5-year survival was 16 ± 8 % and 21 ± 6 %, median survival was 35 months and 29 months in groups with or without bevacizumab, respectively.

Preoperative regional intra-arterial chemotherapy has not increased the rate of bleeding and postoperative complications.

Key words: colorectal cancer liver metastases, preoperative regional chemotherapy, prognosis factors

Введение

Рак толстой кишки — одна из наиболее распространенных злокачественных опухолей в России. На момент постановки первичного диагноза примерно у каждого четвертого диагностируются отдаленные метастазы, в первую очередь в печень. За время болезни до 50 % пациентов, получивших радикальное лечение по поводу колоректального рака (КРР), имеют риск появления метастазов в печень. В настоящее время химиотерапия (ХТ) достигла большого прогресса в лечении данной группы больных. Но единственным потенциально радикальным методом терапии больных с метастазами КРР в печень остается хирургическое лечение в объеме резекции печени. Не так давно кандидатами на хирургическое лечение по поводу метастатического поражения печени были пациенты с поражением одной доли, солитарными и единичными

метастазами. Достоинства хирургии как метода лечения метастатического поражения печени неоспоримы, но далеко не всем больным возможно выполнить операцию. Число таких пациентов составляет примерно одну треть, а уровень резектабельности метастазов КРР в печень составляет 15–20 %. Уровень 5-летней выживаемости в среднем составляет 25 %, а в группах с хорошим прогнозом после резекции печени от 28 до 60 %. Достоверно лучшие результаты общей выживаемости отмечены у пациентов, которым проводилась послеоперационная многокурсовая ХТ в современных режимах. В настоящее время комбинированное лечение с адьювантной ХТ является современным стандартом лечения больных с метастазами КРР в печень [1–8].

Наиболее многочисленна группа больных с множественными, синхронными, размером наибольшего

очага в печени более 10 см, билобарными метастазами и больных с внепеченочными метастазами наряду с метастазами в печень. Пациенты с неблагоприятными прогностическими факторами являются важным объектом изучения как с точки зрения выработки показаний для хирургического лечения по поводу метастазов в печень, так и с точки зрения подбора оптимальных схем периоперационной лекарственной терапии [8–10]. По данным литературы, предоперационная ХТ должна проводиться при наличии хотя бы одного из неблагоприятных факторов прогноза, например при наличии множественных метастазов в печень [11, 12]. Одним из таких методов лечения служит предоперационная внутриартериальная регионарная ХТ. Преимущество регионарного (внутриартериального) введения противоопухолевых препаратов состоит в создании высокой концентрации противоопухолевого препарата в органе с относительно низкой системной токсичностью [13]. По мнению большинства исследователей, комбинированное лечение с дооперационной ХТ может увеличить выживаемость среди больных метастазами КРР в печени с неблагоприятными факторами прогноза и перевести некоторых больных из первично нерезектабельных в разряд резектабельных. Последнее действие труднодостижимо, но крайне желательно, поскольку хирургическое удаление всех видимых метастазов является главным фактором, определяющим прогноз заболевания [3, 8, 10, 14–16]. Критериями нерезектабельности являются: поражение 6 и более сегментов печени или не менее 70 % паренхимы органа; инвазия устьев 3 основных печеночных вен или обеих ветвей воротной вены; состояние печеночно-клеточной функции цирротически измененной печени, соответствующей классам В или С по классификации Child-Pugh; наличие радикально неудаляемых внепеченочных метастазов.

Материалы и методы

В данной статье представлены результаты комбинированного лечения 120 больных с метастазами КРР в печень с неблагоприятными прогностическими факторами, находившихся на лечении в Алтайском филиале ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН с ноября 2005 по декабрь 2012 г. В исследовании приняли участие пациенты с гистологически подтвержденными метастазами КРР в печень.

Мужчин в исследовании – 59 (49 %), женщин – 61 (51 %). Средний возраст оперированных больных – 53 ± 5 лет. Медиана 55 лет (50:60 квартили). Первичная опухоль у всех пациентов удалена первым этапом. Локализация первичной опухоли определялась в ободочной кишке у 67 (56 %), в прямой кишке у 53 (44 %) больных. Распределение больных в зависимости от распространенности первичной опухоли по классификации Dukes: стадия А – 4 (3 %) пациента, В – 33 (28 %), С – 31 (26 %), D – 52 (43 %). Множественные метаста-

зы (> 4) в печень отмечались у 54 (45 %) больных. Билобарное поражение органа – у 72 (60 %) больных. Максимальный размер метастатических очагов колебался от 1,5 до 27 см, в среднем – 6 см. Внепеченочные проявления заболевания одновременно с метастазами в печень выявлены у 26 (22 %) оперированных больных.

Больные были разделены на 2 группы в зависимости от вида периоперационного противоопухолевого лекарственного лечения. Первая группа – 74 (62 %) пациента, получала внутриартериальную (в печеночную артерию) ХТ по схеме FOLFOX6 (1-й день: оксалиплатин – 100 мг/м², фолинат кальция – 400 мг/м², 5-фторурацил – 400 мг/м² струйно, затем – 2400 мг/м² в виде 46-часовой инфузии). Вторая группа – 46 (38 %) пациентов, получала ХТ по аналогичной схеме с внутриартериальным введением бевацизумаба в дозе 5 мг/кг веса больного. Количество курсов от 4 до 6 с интервалом 2 нед. Ответ опухоли на лечение оценивали после каждого 3-го цикла и перед операцией с использованием тех же методов, что и перед началом лечения, – на основании критериев RECIST. Резекцию печени выполняли через 4–6 нед после окончания ХТ. После резекции печени при получении эффекта на проводимую ХТ и стабилизации процесса в результате дооперационной ХТ проводилась аналогичная противоопухолевая ХТ. Пациентам, у которых отмечалось прогрессирование заболевания на фоне проведения предоперационной регионарной ХТ, адъювантная внутриартериальная ХТ проводилась по схеме FOLFIRI (иринотекан – 180 мг/м², фолинат кальция – 400 мг/м², 5-фторурацил – 400 мг/м² струйно, затем – 2400 мг/м² в виде 46-часовой инфузии) с интервалом 2 нед.

Количество курсов предоперационной и послеоперационной ХТ в 2 группах было одинаковым. Медиана числа циклов дооперационной регионарной ХТ в 2 группах составила 4, а послеоперационной – 6.

Данные о характере резекций печени и дооперационной ХТ в сравниваемых группах больных представлены в табл. 1.

Всем больным выполнены обширные резекции печени, что отражает распространенность опухолевого поражения печени. В исследовании преобладали больные с опухолевым поражением правой доли печени по сравнению с левой долей. Соотношение выполненных операций по объему в 2 группах статистически не различается ($p = 0,3$). При билобарном поражении выполнялась стандартная или расширенная гемигепатэктомия на стороне большего поражения с резекцией контрлатеральной доли. Подобные операции в обеих группах выполнены у 57 % больных.

При наличии внепеченочных метастазов выполнено их удаление у 26 (22 %) больных. Наиболее частая локализация внепеченочных метастазов – лимфатические узлы (ЛУ) гепатодуоденальной связки, 22 (18 %) больных. У 2 пациентов диагностированы единичные метастазы

Таблица 1. Характер резекций печени и дооперационной регионарной ХТ в сравниваемых группах больных

Объем операции	FOLFOX	FOLFOX + бевацизумаб	Все больные
ПГГЭ	25 (34 %)	15 (33 %)	40 (34 %)
ПГГЭ + резекция контралатер. доли	13 (17,5 %)	10 (21 %)	23 (19 %)
РПГГЭ	13 (17,5 %)	7 (15 %)	20 (17 %)
РПГГЭ + резекция контралатер. доли	2 (3 %)	4 (9 %)	6 (5 %)
ЛГГЭ	7 (9 %)	5 (11 %)	12 (10 %)
ЛГГЭ + резекция контралатер. доли	8 (11 %)	4 (9 %)	12 (10 %)
РЛГГЭ	3 (4 %)	1 (2 %)	4 (3 %)
РЛГГЭ + резекция контралатер. доли	3 (4 %)	—	3 (2 %)

Примечание. ПГГЭ – правосторонняя гемигепатэктомия, РПГГЭ – расширенная правосторонняя гемигепатэктомия, ЛГГЭ – левосторонняя гемигепатэктомия, РЛГГЭ – расширенная левосторонняя гемигепатэктомия.

в легкие, у 1 больного – в яичники и еще у 1 больного – конгломерат забрюшинных опухолевых узлов.

Протяженность свободного края от опухоли печени до плоскости резекции составила: более 2 см – 34 (28 %), 1–2 см – 56 (47 %), менее 1 см – 30 (25 %) больных. У всех пациентов выполнена R0-резекция печени.

Статистический анализ. Количественные данные с нормальным распределением признака сравнивались путем дисперсионного анализа. Количественные данные с непараметрическим распределением признака сравнивались критерием Манна–Уитни для 2 групп и критерием Фридмана ANOVA для множества групп. При множественном сравнении использовалась поправка Бонферони. Качественные данные сравнивались тестом χ^2 . Если качественный признак не подходил под критерий χ^2 , то применялся двусторонний тест Фишера. Выживаемость оценивалась по методу Каплана–Майера. Кривые выживаемости сравнивались с помощью log-rank теста. Для выявления прогностических факторов применялся однофакторный и многофакторный пропорциональный Сох-регрессионный анализ. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$, т. е. при вероятности ошибки не более 5 % (Statistica 8.0).

Результаты

Данные об эффективности дооперационной ХТ представлены в табл. 2.

При оценке непосредственной эффективности предоперационной регионарной ХТ по данным магнитно-резонансной томографии объективный ответ был достигнут у 63 (53 %) пациентов, в том числе полный рентгенологический эффект зафиксирован у 6 (5 %)

пациентов. Прогрессирование болезни в виде появления новых очагов и увеличения наибольшего измеряемого очага более 20 % выявлено у 13 (11 %) пациентов. У 44 (37 %) пациентов на фоне неoadьювантной ХТ сохранялась стабилизация опухолевого процесса. Однако у всех больных с полным рентгенологическим эффектом по результатам морфологического исследования послеоперационного материала опухоли не зарегистрирована полная регрессия опухоли. Таким образом, окончательным этапом оценки эффективности предоперационной ХТ является исследование удаленного препарата с оценкой лечебного патоморфоза.

Таблица 2. Эффективность дооперационной ХТ в 2 группах больных

Ответ опухоли	FOLFOX, n = 74	FOLFOX + бевацизумаб, n = 46
Полный ответ	1 (1%)	5 (11 %)
Частичный ответ	32 (43 %)	25 (54 %)
Стабилизация	31 (42 %)	13 (28 %)
Прогрессирование	10 (14 %)	3 (7 %)

Эффективность дооперационной регионарной ХТ по схеме FOLFOX с бевацизумабом достоверно превосходит эффективность в группе больных с регионарной ХТ без добавления бевацизумаба ($\chi^2 = 3,79$, $df = 1$, $p = 0,04$). Благодаря дооперационной регионарной ХТ 6 (5 %) больных переведены в операбельное состояние. До ХТ у каждого из них было поражено метастазами 7 сегментов печени.

Данные об интраоперационной кровопотере в сравниваемых группах представлены в табл. 3.

Таблица 3. Объем интраоперационной кровопотери в сравниваемых группах

	FOLFOX, n = 74	FOLFOX + бевацизумаб, n = 46
Медиана (квартили)	1100 (600 : 1900) мл	1250 (500 : 2000) мл

При сравнительном анализе групп регионарной ХТ не получено статистической разницы по объему интраоперационной кровопотери (Манна–Уитни U-тест = 1527, $p = 0,4$). Добавление бевацизумаба к лечению в группе больных с регионарной ХТ не увеличивает объем интраоперационной кровопотери. Таким образом, дооперационная регионарная ХТ в количестве до 6 курсов не влияет на кровопотерю во время операции.

Послеоперационная летальность среди всех оперированных больных – 3 %. Причиной смерти 2 больных была печеночная недостаточность. Еще 1 больной умер от перитонита. Частота осложнений в 1-й группе – 54 %, во 2-й группе – 51 %.

Данные о частоте ведущих послеоперационных осложнений в сравниваемых группах представлены в табл. 4.

Таблица 4. Частота ведущих послеоперационных осложнений в сравниваемых группах больных

Осложнения	FOLFOX, n = 74	FOLFOX + бевацизумаб, n = 46
Печеночная недостаточность	36 (49 %)	16 (35 %)
Желчный свищ	3 (4 %)	4 (9 %)
Кровотечение	1 (1 %)	3 (7 %)

В группе больных с добавлением бевацизумаба к ХТ имелась незначительная склонность к увеличению пациентов с кровотечением I–II стадии, за счет объема хирургического вмешательства и капиллярной паренхиматозной имбибии, которая не имела клинического значения. Данное осложнение не потребовало трансфузии компонентов крови и легко останавливалось консервативными методами. Повышение артериального давления при добавлении Авастина к ХТ может частично объяснить незначительную тенденцию к капиллярному кровотечению у 3 пациентов в исследовании.

Летальность и частота основных осложнений при проведении дооперационной регионарной ХТ в группах FOLFOX и FOLFOX с бевацизумабом достоверно не различаются ($p = 0,9$ и $p = 0,24$ соответственно). Добавление бевацизумаба к лечению в группе регионарной ХТ достоверно не увеличило послеоперационную летальность и частоту осложнений ($p = 0,7$). Таким образом, дооперационная ХТ в количестве 6 курсов не влияет на летальность и частоту послеоперационных осложнений.

Данные о лекарственном патоморфозе в метастатических очагах печени в зависимости от вида дооперационной регионарной ХТ представлены в табл. 5.

Таблица 5. Степень лекарственного патоморфоза в метастатических очагах печени в зависимости от вида дооперационной регионарной ХТ

Степень лекарственного патоморфоза	FOLFOX, n = 74	FOLFOX + бевацизумаб, n = 46
Отсутствует	1 (1 %)	—
1-я степень	8 (11 %)	3 (6 %)
2-я степень	61 (83 %)	16 (35 %)
3-я степень	4 (5 %)	27 (59 %)
4-я степень	—	—

Добавление к дооперационной регионарной ХТ бевацизумаба привело к достоверному повышению частоты 3-й степени лекарственного патоморфоза в ме-

тастазах до 59 % по сравнению с частотой 3-й степени лекарственного патоморфоза в контрольной группе больных, без добавления бевацизумаба ($p = 0,00001$).

Показатели выживаемости в группах комбинированного лечения с дооперационной регионарной ХТ без и с включением бевацизумаба представлены в табл. 6.

Показатели выживаемости в контрольной группе больных без бевацизумаба статистически не отличаются от показателей общей выживаемости у больных в исследуемой группе ($p = 0,5$).

Таблица 6. Показатели отдаленной выживаемости в группах комбинированного лечения с различной дооперационной регионарной ХТ

Дооперационная регионарная ХТ	Выживаемость		
	3-летняя	5-летняя	медиана (квартили)
FOLFOX, n = 74	40 ± 14 %	21 ± 6 %	29 (25 : 52) мес
FOLFOX + бевацизумаб, n = 46	44 ± 8 %	16 ± 8 %	35 (29 : 47) мес
Все больные, n = 120	42 ± 5 %	20 ± 5 %	33 (27 : 52) мес

Отсутствие достоверных различий между 2 группами в исследовании по возрасту, полу, локализации первичной опухоли, времени выявления метастазов, размеру наибольшего очага в печени, интраоперационной кровопотере, частоте послеоперационных осложнений, показателям выживаемости позволяет оценить прогностическое значение клинических и патологоанатомических признаков в объединенной группе независимо от использования бевацизумаба в составе дооперационной регионарной ХТ.

Проведен однофакторный анализ результатов выживаемости больных с метастазами КРР в печени в зависимости от 11 предполагаемых прогностически значимых клинических и патологоанатомических признаков. Данные однофакторного анализа представлены в табл. 7.

Таблица 7. Влияние клиничко-патологоанатомических признаков на отдаленную выживаемость больных с метастазами КРР, перенесших комбинированное лечение с периоперационной регионарной ХТ

Клиничко-патологоанатомические признаки	Достоверность влияния признака на отдаленную выживаемость (p)
Локализация первичной опухоли	0,5
Распространенность первичной опухоли	0,0006
Время выявления метастазов в печени	0,6
Включение бевацизумаба в лечение	0,8
Количество пораженных долей печени	0,03
Количество метастазов в печени	0,0001
Размер наибольшего метастаза	0,3
Внепеченочные метастазы	0,002
Расстояние от края опухоли до резекции	0,004
Раково-эмбриональный антиген	0,15
СА-19,9	0,5

Однофакторный анализ результатов общей выживаемости после комбинированного лечения с периперационной регионарной ХТ выявил, что выживаемость достоверно хуже при распространенном характере первичной опухоли (стадия С по Dukes), билобарном поражении печени метастазами, множественных метастазах в печени, наличии внепеченочных метастазов в момент резекции печени и расстоянии от края опухоли до плоскости резекции менее 1 см.

При многофакторном анализе достоверно определены только 3 независимых отрицательных прогностических признака: **множественные метастазы** в печени ($p = 0,002$), наличие **внепеченочных метастазов** ($p = 0,03$), расстояние от плоскости резекции до опухоли **менее 1 см** ($p = 0,001$).

Данные выживаемости после комбинированного лечения с периперационной регионарной ХТ в зависимости от количества метастазов в печени представлены в табл. 8.

Таблица 8. Отдаленная выживаемость после комбинированного лечения с периперационной регионарной ХТ в зависимости от количества метастазов в печени

Количество метастазов	Выживаемость		
	3-летняя	5-летняя	медиана (квартили)
Единичные	42 ± 10 %	23 ± 10 %	35 (27 : 48) мес
Множественные	51 ± 10 %	12 ± 7 %	28 (24 : 32) мес

Показатели выживаемости в группе с единичными метастазами составили: 3-летняя – 42 ± 10 %, 5-летняя – 23 ± 10 %, медиана общей выживаемости – 35 мес, что статистически достоверно превосходит показатели общей выживаемости (3-летняя – 51 ± 10 %, 5-летняя – 12 ± 7 %, медиана общей выживаемости – 28 мес) в группе с множественными метастазами.

Данные выживаемости после комбинированного лечения с периперационной регионарной ХТ в зависимости от наличия метастазов в ЛУ гепатодуоденальной связки представлены в табл. 9.

Таблица 9. Отдаленная выживаемость после комбинированного лечения с периперационной регионарной ХТ в зависимости от наличия метастазов в ЛУ гепатодуоденальной связки

Наличие метастазов в ЛУ ворот печени	Выживаемость		
	3-летняя	5-летняя	медиана (квартили)
Отсутствуют	52 ± 5 %	22 ± 5 %	37 (27 : 49) мес
Имеются	16 ± 8 %	11 ± 6 %	27 (24 : 29) мес

Общая выживаемость после комбинированного лечения с периперационной регионарной ХТ при

отсутствии метастазов в ЛУ гепатодуоденальной связки составила: 3-летняя – 52 ± 5 %, 5-летняя – 22 ± 5 %, медиана общей выживаемости – 37 мес. Показатели общей выживаемости при наличии метастазов в гепатодуоденальной связке достоверно уступают показателям общей выживаемости при их отсутствии ($p = 0,001$). Наличие в удаленных ЛУ ворот печени метастазов КРР усугубляет отдаленные результаты лечения.

Общая выживаемость после комбинированного лечения с периперационной регионарной ХТ зависит от расстояния между плоскостью резекции и краем опухоли. Данные представлены в табл. 10.

Таблица 10. Общая выживаемость после комбинированного лечения с периперационной регионарной ХТ в зависимости от расстояния между плоскостью резекции печени и краем метастаза

Расстояние до края опухоли	Выживаемость		
	3-летняя	5-летняя	медиана (квартили)
Более 2 см	60 ± 9 %	34 ± 10 %	43 (29 : 73) мес
1–2 см	41 ± 7 %	20 ± 6 %	33 (27 : 44) мес
Менее 1 см	25 ± 9 %	10 ± 7 %	27 (23 : 33) мес

Проанализированы результаты выживаемости после комбинированного лечения с периперационной регионарной ХТ в зависимости от расстояния между плоскостью резекции печени и краем метастаза. Проанализирована общая выживаемость с различным отступом от метастаза: более 2 см, 1–2 см, менее 1 см. Медиана продолжительности жизни составила 43, 33 и 27 мес соответственно ($p = 0,0001$). Полученные данные наглядно демонстрируют рост выживаемости по мере увеличения отступа от ближайшего края метастаза. При отступе менее 1 см выживаемость достоверно ниже по сравнению с подгруппами, в которых протяженность свободного края печени более 1 см.

Обсуждение

В нашем исследовании у 117 (98 %) больных имелся хотя бы один из 5 выявленных однофакторным анализом патологоанатомический признак, который определяет неблагоприятное течение болезни у пациентов. Выбор лечебной тактики при метастазах КРР в печени у больных с неблагоприятными факторами прогноза – не решенная в настоящее время задача. Актуальность исследования обусловлена преобладанием больных с неблагоприятными факторами прогноза. Улучшение результатов лечения больных с метастазами КРР в печени с неблагоприятными факторами прогноза достигается путем комбинированного лечения, а резекция печени является главной составляющей. Большинство исследователей склонны считать, что резекция печени, приводящая к удалению всех

видимых метастазов в печени, наряду с удалением всех определяемых внепеченочных метастазов с периоперационной регионарной ХТ предоставляет наилучшие отдаленные результаты [8, 11, 16, 17]. По данным некоторых работ, даже микроскопически нерадикальная (R1) резекция печени (конечно, в составе комбинированного подхода) приводит к более высокой выживаемости по сравнению только с хирургическим лечением [18, 19].

В нашем исследовании выполнялись только обширные резекции печени, что характеризуется обширностью распространения опухолевого поражения органа: билобарное поражение – у 60 %, множественные метастазы – у 45 % оперированных, среднее количество метастазов у всех пациентов в исследовании – 4,5 очага, средний размер метастазов – 6 см.

Преоперационная внутриартериальная регионарная ХТ, проведенная 120 больным, имела несколько преимуществ: перевод первично нерезектабельных больных в разряд резектабельных, увеличение показателей выживаемости. Регионарный способ ХТ был выбран в связи с более высокой эффективностью. У 6 первично нерезектабельных из-за тотального поражения печени множественными метастазами больных в результате неoadьювантной ХТ удалось «сократить» объем поражения и выполнить радикальную резекцию печени. Однако в данной подгруппе бевацизумаб был применен только у 2 больных. Из числа всех первично нерезектабельных 4 больных умерли в сроки от 19 до 26 мес, 1 больной продолжает наблюдаться 8 мес. Медиана продолжительности жизни составила 25 мес. У 3 (50 %) больных в данной подгруппе причиной смерти явилось метастатическое поражение оставшейся части печени и легких. Двум из них ранее была выполнена расширенная правосторонняя гемигепатэктомия, одному – расширенная левосторонняя гемигепатэктомия. Несмотря на тот факт, что в данной подгруппе первично нерезектабельных больных не достигнута даже 3-летняя выживаемость, медиана продолжительности жизни 25 мес представляется оптимистичной. Достижение такой медианы продолжительности жизни при тотальном поражении печени множественными метастазами представляется сложной задачей.

Рассматриваемая проблема перевода больных в разряд резектабельных в значительной мере основывается на четких критериях нерезектабельности (критерии представлены во введении), несоблюдение которых или их вольное толкование дает возможность отказать больному в хирургическом лечении без достаточных оснований [20–22].

Малоизученным остается применение в неoadьювантном и адьювантном режимах так называемых таргетных препаратов, в частности бевацизумаба (Авастин) [11, 23]. В данной статье рассмотрено 46 больных, которым проводилась дооперационная внутриартери-

альная (общая печеночная артерия) ХТ, включающая внутриартериальное введение бевацизумаба. Установлено, что добавление данного препарата в дооперационную ХТ сопровождалось почти 4-кратным ростом частоты частичного ответа опухоли на лечение и 8-кратным увеличением частоты 3-й степени лечебного патоморфоза в опухоли по сравнению с группой, где бевацизумаб не использовался. Также установлено, что использование бевацизумаба в неoadьювантном режиме не привело к росту объема интраоперационной кровопотери, достоверному увеличению послеоперационных осложнений по сравнению с контрольной группой. Одновременно с этим применение бевацизумаба пока не привело к достоверному увеличению показателей выживаемости, хотя медиана продолжительности жизни указанных больных составила 35 мес, что несколько выше, чем в контрольной группе больных без бевацизумаба – 29 мес. Подобные данные представлены иностранными авторами [24–26].

Среди оперированных больных у 13 (11 %) отмечено прогрессирование заболевания на фоне дооперационной регионарной ХТ. Все указанные больные являлись изначально резектабельными, и им удалось впоследствии выполнить радикальную резекцию печени. Большинство в этой подгруппе, 10 больных, – это больные с множественными метастазами в печени. Продолжительность их жизни или наблюдения – от 18 до 58 мес, медиана – 23 мес. У всех 7 умерших в этой подгруппе к настоящему времени диагностированы метастазы в оставшейся части печени. Целесообразность оперирования больных с множественными метастазами в случае прогрессирования заболевания на фоне проводимой ХТ в настоящее время обсуждается. По данным R. Adam et al. (2004), 5-летняя выживаемость среди данных больных составляет 8 % [15]. На наш взгляд, полученные французскими исследователями результаты можно считать приемлемыми, поскольку трудно надеяться на 5-летнюю выживаемость в данной подгруппе больных без резекции печени.

Многофакторный анализ позволил нам выделить из 5 прогностически значимых признаков, подтвержденных в однофакторном анализе как статистически значимые, только 3 независимых фактора: множественный характер поражения печени метастазами, наличие метастазов в ЛУ ворот печени, отступ от края метастаза менее 1 см. Это подтверждается другими исследованиями [27, 28]. Несмотря на то, что последний фактор – протяженность свободного от опухоли края печени менее 1 см – является по существу производным от наличия множественных метастазов в печени и билобарной локализации узлов, в нашем исследовании он также выделен как независимый. В некоторой степени эти данные противоречат упомянутым выше фактам, которые свидетельствуют о схожих отдаленных результатах при R0- и R1-резекциях печени [19].

Наконец, метастазы в ЛУ ворот печени в нашем исследовании обусловили неудовлетворительные отдаленные результаты. Несмотря на это, представляется оправданным продолжать исследование в этом направлении, т. е. выполнять резекции печени с полноценной лимфодиссекцией. Последнее, по нашим данным, приводит к удалению метастазов в воротах печени как минимум у 17 % больных и обеспечивает оптимальный доступ для раздельной обработки афферентных сосудов и протоков удаляемой анатомической половины печени. Подобный взгляд на тактику лечения разделяется и другими исследователями. Сообщается о 5-летней выживаемости в подгруппе больных с неблагоприятным фактором у 10–18 % больных при проведении комбинированного лечения [20, 23, 29, 30]. При этом обращается внимание на то, что прогностическая роль локализации конкретных метастазов в гепатопанкреатодуоденальной зоне различна: при метастазах в ЛУ собственно гепатодуоденальной связки (проекционно справа от гастродуоденальной артерии) достижима 5-летняя выживаемость, при метастазах в ЛУ околичревной группы, т. е. слева от проекции гастродуоденальной артерии, 5-летняя выживаемость пока не достигнута [20, 31].

Полученные данные свидетельствуют о перспективности комбинированного лечения больных с метастазами КРР в печени у лиц с неблагоприятными факторами отдаленного прогноза. Обширные резекции с преобладанием билобарных резекций печени, в силу значительного по объему поражения органа, являются и, по-видимому, еще надолго останутся в арсенале отечественного хирурга-гепатолога главным инструментом, обеспечивающим реальное продление жизни больного. Одновременно с этим, адьювантная многокурсовая ХТ современными противоопухолевыми препаратами — абсолютно необ-

ходимый компонент лечения вне зависимости от обширности поражения печени, наличия внепеченочных проявлений заболевания. Роль дооперационного лекарственного лечения в настоящий момент изучается. Однако на сегодняшний день сформулировать точные показания к дооперационной ХТ не представляется возможным. Показаниями для проведения дооперационной ХТ являются: нерезектабельный характер поражения печени (или множественные метастазы в печень) и наличие неудаляемых внепеченочных метастазов.

Остается открытым вопрос о выборе вида дооперационной ХТ при изолированном поражении печени: системная или регионарная? Представленные в статье результаты в целом свидетельствуют о высокой эффективности регионарной ХТ и биотерапии при изолированном поражении печени в группе с неблагоприятными патологоанатомическими признаками (множественный характер поражения, билобарные метастазы). Наше исследование свидетельствует о безопасности регионарного пути введения противоопухолевых цитостатиков в комбинации с бевацизумабом. При наличии уникального опыта внутриаартериального введения бевацизумаба при метастазах КРР в печени, не отмечено достоверного роста геморрагических и иных осложнений после обширных резекций печени. Показана более высокая эффективность лечения в группе больных с бевацизумабом.

Дальнейшие исследования планируются в 2 направлениях: первое — сравнительное изучение регионарной и системной периоперационной ХТ; второе — оценка прогностического значения экспрессии VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста) и EGFR (рецепторы эпидермального фактора роста) при применении бевацизумаба и цетуксимаба в неадьювантном режиме лечения больных метастатическим КРР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И. Аксель Е. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2008 году. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина 2010;21(прил. 1):59.
2. Lawes D., Taylor I. Chemotherapy for colorectal cancer — an overview of current management for surgeons. *Eur J Surg Oncol* 2005;31(9):932–41.
3. Kemeny M.M., Adak S., Gray B. et al. Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy — an intergroup study. *J Clin Oncol* 2002;20(6):1499–505.
4. Adam R., Laurent A., Azoulay D. et al. Two stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 2000;232:777–85.
5. Azoulay D., Eshkenazy R., Andreani P. et al. In situ hypothermic perfusion of the liver versus standard total vascular exclusion for complex liver resection. *Ann Surg* 2005;241:277–85.
6. Azoulay D., Andreani P., Maggi U. et al. Combined liver resection and reconstruction of the supra-renal vena cava: The Paul Brousse experience. *Ann Surg* 2006;244:80–8.
7. Hemming A.W., Reed Al., Langham M.R. Jr et al. Combined resection of the liver and inferior vena cava for hepatic malignancy. *Ann Surg* 2004;239:712–9.
8. Abdalla E.K., Adam R., Bilchik A.J. et al. Improving respectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006;13(10):1271–80.
9. Clavien P.A., Petrowsky H., DeOliveira M.L., Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med* 2007;356(15):1545–59.
10. Патютко Ю.И. Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени. М., 2005. 320 с.
11. Nordlinger B., Van Cutsem E., Gruenberger T. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol* 2009;20(6):985–92.
12. Nordlinger B., Sorbye H., Glimelius B. et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone

- for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371(9617):1007–16.
13. Гранов Д.А., Таразов П.Г. Рентгеноваскулярные вмешательства в лечении злокачественных опухолей печени. СПб.: Фолиант, 2002. 288 с.
14. Neumann U.P., Seehofer D., Neuhaus P. The surgical treatment of hepatic metastases in colorectal carcinoma. *Dtsch Arztebl Int* 2010 May;107(19):335–42.
15. Adam R., Pascal G., Castaing D. et al. Tumor progression while on chemotherapy. A contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 2004;240(6):1052–60.
16. Weber S.M., Jarnagin W.R., DeMatteo R.P. et al. Survival after resection of multiple hepatic colorectal metastases. *Ann Surg Oncol* 2000;7(9):643–50.
17. Adam R., Delvart V., Pascal G. et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004;240:644–57.
18. Журавлев В.А. Радикальные операции у «неоперабельных» больных с очаговыми поражениями печени. Киров: ГИПП «Вятка», 2000.
19. Wicherts D.A., Miller R., de Haas R.J. et al. Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg* 2008;248:626–37.
20. Adam R., Wicherts D.A., de Haas R.J. et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J Clin Oncol* 2009;27:1829–35.
21. Bismuth H., Adam R., Levi F. et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996;224:509–20.
22. Kemeny N.E. Current approaches for liver-only metastases in colorectal cancer. *Com Oncol* 2006;3(6):26–35.
23. Elias D., Liberale G., Vernerey D. et al. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. *Ann Surg Oncol* 2005;11:900–9.
24. D'Angelica M., Kornprat P., Gonen M. et al. Lack of evidence for increased operative morbidity after hepatectomy with perioperative use of bevacizumab: a matched case-control study. *Ann Surg Oncol* 2007;14:759–65.
25. Mahfud M., Breitenstein S., El-Badry A.M. et al. Impact of preoperative bevacizumab on complications after resection of colorectal liver metastases: case-matched control study. *World J Surg* 2010;34(1):92–100.
26. Reddy S.K., Morse M.A., Hurwitz H.I. et al. Addition of bevacizumab to irinotecan- and oxaliplatin-based preoperative chemotherapy regimens does not increase morbidity after resection of colorectal liver metastases. *J Am Coll Surg* 2008;206:96–106.
27. Zacharias T., Jaeck D., Oussoultzoglou E. et al. First and repeat resection of colorectal liver metastases in elderly patients. *Ann Surg* 2004;240:858–65.
28. Petrowsky H., Gohen M., Jarnagin W. et al. Second liver resection are safe and effective treatment for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer (a bi-institutional analysis). *Ann Surg* 2002;235(6):863–71.
29. Elias D., Ouellet J.F., Bellon N. et al. Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal metastases. *Br J Surg* 2003;90(5):567–74.
30. Elias D., Sideris L., Pocard M. et al. Results of R0 resection for colorectal liver metastases associated with extrahepatic disease. *Ann Surg Oncol* 2004;11(3):274–80.
31. Poston G.J., Adam R., Alberts S. et al. OncoSurge: A strategy for improving respectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7125–34.