

10. Ярмоненко С.П., Конопляников А.Г. и др. Клиническая радиобиология. — М.: Медицина, 1992. — 318 с.

11. Fletcher G.H. Text book of radiotherapy. — 3-rd. Ed. Philadelphia. — 1980. — 276 p.

12. Jahdle E., Rajewsky M.F. Tumor-selective modification of cellular microenvironment in vivo: effect of glucose infusion on the pH in normal and malignant rat tissues // Cancer res. — 1982. — Vol. 42. — P. 1505-1512.

13. Urano M., Montoya V., Booth A. Effect of hyperglycemia on the thermal response of murine normal and tumor tissues// Cancer res. — 1983. — Vol. 43. — P. 453-455.

Поступила 14.01.09.

METHOD OF COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH RECTAL CANCER

A.A. Zakharchenko, L.V. Kochetova

Summary

The proposed method of combined treatment of rectal cancer by using intensive preoperative radiotherapy in threshold doses in combination with endovascular local radiomodification makes it possible to perform the operation in the early period, increases the effectiveness of radiation exposure, reduces the risk of implantation metastasis, does not increase the incidence of postoperative pyo-inflammatory complications, and increases recurrence-free five-year survival rate by 15.8%.

Keywords: cancer of the rectum; combined treatment.

УДК 616.345+616.351]-006.6-033.2*616.36-089.8-059:615.28+615.849

ВАРИАНТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНЬ

Александр Александрович Захарченко, Людмила Викторовна Кочетова

Кафедра общей хирургии (зав. — проф. Ю.С. Винник) Красноярского государственного медицинского университета

Реферат

Предварительная оценка отделенных результатов свидетельствует о тенденции к улучшению показателей выживаемости после различных вариантов комбинированного лечения больных с метастазами колоректального рака в печень, особенно с сочетанным использованием рентгеноэндоваскулярных и радиочастотных вмешательств.

Ключевые слова: метастазы колоректального рака в печень, комбинированное лечение.

Известно, что продолжительность жизни пациентов с колоректальным раком (КРР) и метастазами в печень при отсутствии лечения не превышает 6–12 месяцев. Лишь небольшая группа больных (до 20% от общего числа заболевших) может рассчитывать на потенциально радикальное лечение, включающее как удаление первичной опухоли толстой кишки, так и резекцию тканей печени [4, 6]. Резекция печени у операбельных больных позволяет добиться 5-летней выживаемости, равной 21–37%, но при этом частота осложнений составляет 19–43%, а послеоперационная летальность — 4–7%. Радиочастотная (РЧ) абляция метастазов в печень позволяет добиться в 40% случаев пятилетней выживаемости [7, 9, 10]. При этом больные, перенесшие РЧ абляцию, имеют гораздо меньше хирургических осложнений и лучшее ка-

чество жизни в этот период. Внедрение в хирургическую практику до- или послеоперационной эндоваскулярной химиотерапии позволяет повысить резектабельность и предупредить рецидивирование метастазов как в самой печени, так и в других органах. Трехлетняя выживаемость при эндоваскулярной химиоэмболизации (ХЭМ) метастазов через печеночные артерии достигает 37,7%. В последнее десятилетие ведутся активные разработки локальной деструкции метастазов: склеротерапия (СкТ) этанолом, крио-, микроволновая и лазерная деструкция, фокусированный ультразвук и радиочастотные вмешательства — РЧ абляция и РЧ резекция [3, 5, 7, 8, 11, 21]. Однако, по нашему мнению, наиболее перспективным направлением в лечении больных с метастазами КРР в печень является комплексный подход, включающий сочетанное последовательное применение неoadъювантной эндоваскулярной локальной химиоэмболизации метастазов через печеночные артерии, РЧ абляций и РЧ резекций печени, современной системной адъювантной химиотерапии.

Целью исследования было определение эффективности различных способов лечения больных с метастазами КРР в печень.

В центре колопроктологии Дорожной клинической больницы на ст. Красноярск РЖД с 2004 по 2008 г. на лечении находились 39 больных в возрасте 45–65 ($55 \pm 9,5$) лет с метастазами КРР в печени. Комплексное лечение в различных вариантах получили 27 (69,2%) больных. Критериями исключения из протокола комплексного лечения являлись сердечно-сосудистая и печеночно-почечная недостаточность, отдаленные внепеченочные метастазы, выраженный асцит, поражение печени свыше 2/3 объема, местнораспространенный метастатический процесс с выходом за пределы печени. В исследование были включены следующие категории больных: 1-я (7 чел.) с множественным билобарным поражением печени при диаметре метастазов от 1,5 до 2,0 см в количестве от 3 до 7, в которой проводилась склеротерапия в сочетании с электротермодеструкцией метастазов синхронно с выполнением операции на толстой кишке; 2-я (5) — с поражением одной доли печени солитарными метастазами при диаметре очагов от 4,0 до 7,0 см, в которой синхронно с операцией на толстой кишке были выполнены традиционные резекции тканей печени, пораженных метастазами. В 3-ю группу вошли 5 больных с множественным билобарным поражением при диаметре очагов от 2,0 до 4,0 см в количестве от 7 до 10 и поражении печени, превышавшем 2/3 ее объема (по данным КТ или МРТ). Этим больным выполняли эндоваскулярную химиоэмболизацию печеночной артерии. Эмболизацию производили на стороне превалирующего поражения. В последующем больные получали адъювантную системную химиотерапию капецитабином (2500 мг/м^2 , 4–6 курсов). 4-я группа была представлена 9 больными с множественным билобарным поражением при диаметре очагов от 2,0 до 3,0 см в количестве от 5 до 8. У последних больных выполнены РЧ абляции метастазов синхронно с операцией на толстой кишке. В последующем они получали адъювантную системную химиотерапию капецитабином (2500 мг/м^2 , 4–6 курсов).

5-я группа состояла из 7 больных с поражением одной доли печени солитарными метастазами при диаметре очагов от 4,0 до 7,0 см. В этой группе проводились РЧ резекции печени синхронно с операцией на толстой кишке. В последующем больные

получали адъювантную системную химиотерапию капецитабином (2500 мг/м^2 , 4–6 курсов). В 6-й группе было 6 больных (исследование продолжается), у которых использовали разработанный нами комплекс лечения, состоящий из последовательного сочетания методов: неoadъювантной химиоэмболизации печеночной артерии, РЧ абляции метастазов или РЧ резекции печени, адъювантной системной ПХТ.

Неoadъювантная эндоваскулярная химиоэмболизация печеночной артерии включает 3 этапа: первый — суперселективная (проксимальная) катетеризация правой или левой печеночной артерии из трансфеморального доступа по Сельдингеру; второй — химиоэмболизация печеночной артерии 5-фторурацилом (1000 мг) на липиодоле или PVA 500; третий — окклюзия кровотока спиралями Гиантурко или гемостатической губкой.

Через один месяц после химиоэмболизации печеночной артерии этим больным были выполнены операции на печени: у 3 — РЧ абляция метастазов при множественном билобарном поражении с диаметром очагов от 2,0 до 4,0 см в количестве от 7 до 10, у 3 — РЧ резекция печени при поражении одной её доли солитарными метастазами с диаметром очагов от 4,0 до 7,0 см. Все больные этой группы получали или продолжают получать данную адъювантную системную химиотерапию в режиме XELOX — оксалиплатин в дозе 130 мг/м^2 + капецитабин в дозе 2000 мг/м^2 (6 курсов). В одном случае при прогрессировании процесса в схему лечения был добавлен таргентный препарат бевацизумаб ($7,5 \text{ мг/кг}$). Особенностью предложенного метода является сочетание противоопухолевых факторов — химиотерапевтического (в неoadъюванте и адъюванте), ишемизации метастатических узлов в печени, радиочастотной гипертермической деструкции метастазов или резекции печени.

Химиоэмболизацию печеночной артерии проводили под контролем ангиографического комплекса “Филипс-BV 212”. Радиочастотные вмешательства на печени осуществляли при помощи генератора “Cool-tip RF Radionics®”. При бескровной резекции печени с РЧ поддержкой (в отличие от методики Хабиба) игольчатый электрод для РЧ абляцию использовали

не только для прогрева паренхимы по линии резекции, но и как диссектор для рассечения ткани печени.

При синхронных метастазах в печени одномоментно с удалением первичной опухоли вмешательства на печени были выполнены у 28 больных, из них у 7 (1-я группа) производилась склеротерапия этанолом в сочетании с электротермодеструкцией метастазов. Введение спирта и электротермическое воздействие на опухолевый узел вызывают некроз опухоли, обусловленный дегидратацией опухолевой ткани, дегенерацией ее белковой структуры, облитерацией периферического сосудистого русла. Осложнений, связанных с этой манипуляцией, не отмечалось.

Традиционные резекции печени были выполнены у 5 больных с изолированным поражением одной из долей печени: правосторонняя гемигепатэктомия — у одного, левосторонняя — у одного, сегментарные резекции — у 3. Осложнений и летальности не было. Больные этих двух групп адъювантную химиотерапию не получали по разным причинам. Такие вмешательства на печени в настоящее время мы не производим.

В течение последних трех лет при метастазах КРР мы применяли РЧ абляцию и бескровную резекцию печени с помощью генератора "Cool-tip RF Radionics®". РЧ вмешательства за анализируемый период были выполнены у 16 больных: у 9 — РЧ абляция и у 7 — долевые или сегментарные РЧ резекции. Ранние послеоперационные осложнения после РЧ вмешательств на печени были зарегистрированы у 2 больных — поддиафрагмальный абсцесс после резекции правой доли (1) и после абляции (1). Абсцессы были вскрыты, дренированы. При ретроспективном анализе установлено, что развитие местных гнойно-воспалительных осложнений связано с неадекватным дренированием. Летальных исходов не было.

Метастатические метастазы выявлены у 11 больных в процессе динамического наблюдения в течение первого года после операции на толстой кишке с помощью УЗИ, МРТ или КТ. У всех больных этой группы в процессе лечения были использованы рентгеноэндоваскулярные вмешательства как в виде самостоятельного метода лечения (у 5), так и в неoadъювантном режиме (у 6).

Эндоваскулярное введение химиопрепарата в долевые артерии печени позволяет снизить системную токсичность, создать депо, увеличить площадь контакта. Кроме того, окклюзия локального кровотока и, как следствие, нарушение питания метастазов приводят к массовой гибели опухолевых клеток. Неoadъювантная химиоэмболизация печеночной артерии не только дает возможность выполнить оперативное вмешательство на печени, но и увеличивает его абластичность. Осложнений и летальности, связанной с региональной эндоваскулярной химиотерапией, не было. Последовательно-сочетанное применение противоопухолевых факторов усиливает туморицидный эффект на фоне низкой травматичности как эндоваскулярных, так и РЧ вмешательств, повышает абластичность последних, увеличивает продолжительность жизни больных и улучшает ее качество.

Все больные, включенные в протокол исследования, динамически наблюдались в нашем центре. Хорошие и удовлетворительные результаты отмечались в группах с применением современных локальных методов воздействия на метастазы в печени в сочетании с химиотерапией у 19 из 27 (70,4%) больных. Полный регресс в течение 24 месяцев установлен у 8 (29,6%) больных, стабилизация процесса — у 11 (40,7%). Заболевание прогрессировало всего у 6 больных, т.е. менее чем у трети.

Предварительный анализ полученных данных позволяет предположить, что применение комплексного подхода в лечении больных с метастазами КРР в печени является обоснованным и перспективным. С учетом результатов соотношения количества положительных ответов к числу отрицательных при использовании активной хирургической тактики в сочетании с различными вариантами химиотерапии (19/27), прогностическая вероятность увеличения сроков выживаемости значительно возрастет при проведении комплексного лечения пациентов с метастазами КРР в печень.

По данным табл. 1 видно, что активная хирургическая тактика в лечении больных с метастазами КРР в печени позволила увеличить сроки общей выживаемости. Более 12 месяцев прожили 92,3% больных, 24 месяца — 79,5%. Общая трехлетняя выживаемость составила 53,8%. В группе боль-

Таблица 1

Сроки общей выживаемости больных КРР с метастазами в печень после различных вмешательств на печени

Вмешательства на печени	Число больных		Выживаемость			
	п	%	6 мес. (n/%)	1 год (n/%)	2 года (n/%)	3 года (n/%)
Склеротерапия в сочетании с электротермодеструкцией	7	17,9	6/16,2	6/16,7	4/12,9	2/9,5
Традиционная резекция печени	5	12,8	5/13,5	5/13,9	4/12,9	3/14,3
Эндоваскулярная химиоэмболизация печеночной артерии *	5*	12,8	4/10,8	4/11,1	4/12,9	2**/9,5
РЧ абляция метастазов*	9*	23,1	9/24,3	8/22,2	7/22,6	6**/28,6
Неoadъювантная химиоэмболизация печеночной артерии +РЧ абляция метастазов*	3*	7,7	3/8,1	3/8,3	3/9,7	2**/9,5
РЧ резекция печени*	7*	17,9	7/18,9	7/19,4	6/19,3	4**/19,1
Неoadъювантная химиоэмболизация печеночной артерии +РЧ резекция печени*	3*	7,7	3/8,1	3/8,3	3/9,7	2**/9,5
Всего n %	39	100	37/94,9	36/92,3	31/79,5	21/53,8

* Проведение адъювантной химиотерапии (у 27); ** больные (16/27), прожившие 36 месяцев.

ных с использованием химиотерапии она составила 59,3%.

Таким образом, различные варианты комплексного лечения больных с метастазами КРР в печень, особенно с использованием эндоваскулярных и РЧ вмешательств, являются сравнительно безопасными и эффективными при условии их проведения в специализированных онкологических и колопроктологических стационарах. Однако проблема сочетанного применения эндоваскулярной химиоэмболизации печеночных артерий и РЧ вмешательств на печени требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И., Ушакова Т.И. Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта: основные статистические показатели и тенденции // Соврем. онкол. — 2001. — Т.3, № 4. — С.141–145.
2. Патютко Ю.И., Сагайдак И.В., Пылев А.Л. Хирургическое и комбинированное лечение при множественном и билобарном метастатическом поражении печени // Хирургия. — 2005. — № 6. — С.15–19.
3. Патютко Ю.И., Черчуев Е.С., Котельников А.Г. Синхронные операции при метастатическом раке печени // Хирургия. — 2006. — № 5. — С.14–17.
4. Сагайдак И.В. Хирургическое и комбинированное лечение больных с метастазами рака толстой кишки в печень: Автореф. дисс.... докт. мед. наук. — М., 2003. — 37 с.
5. Старков Ю.Г., Шишин К.В. Криохирургия очаговых поражений печени // Хирургия. — 2000. — № 7. — С.53–57.
6. Тарасов В.А., Побегалов Е.С., Виноградова М.В. и др. Хирургическое лечение больных метастатическим

колоректальным раком // Практич. онкология. — 2005. — Т.6, №7. — С. 47–51.
7. Шеммер П., Фрисс Х. Бюхлер М.В. Последние разработки в хирургическом лечении первичного и метастатического рака печени // Анн. хирург. гепатологии. — 2002. — Т.7, № 2. — С.124–133.
8. Berber E., Pelly R., Allan E. Sipperstein. Predictors of survival after radiofrequency thermal ablation of colorectal cancer metastases to the liver: a prospective study // J. Clin. Oncol. — 2003. — Vol.23. — P.1358–1364.
9. Gillams A.R. Lees W.R. Radio-frequency ablation of colorectal liver metastases in 167 // Patients. Eur Radiol.J. — 2004. — Vol. 14, № 12. — P. 2261–2267.
10. McGahan J.P., Brock J.M., Tesluk H. et al. Hepatic ablation with use of radio-frequency electrocautery in the animal model // J. Vasc. Interv. Radiol. — 1992. — Vol. 3. — P. 291–297.
11. Muller S. Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours // British J. of Surgery. — 2002. — Vol. 89. — P.1206–1222.
12. Yeh K.A., Fortunato L., Hoffman J.P., Eisenberg B.L. Cryosurgical ablation of hepatic metastases from colorectal carcinomas // Am. Surg.. — 1997. — V.63. P. 63–68.

Поступила 14.01.09.

DIFFERENT VARIANTS OF COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH METASTASIS OF RECTAL CANCER TO THE LIVER

A.A. Zakharchenko, L.V. Kochetova

Summary

Preliminary assessment of long-term results has shown a tendency for improvement of survival rate after different variants of combined treatment of patients with metastasis of rectal cancer to the liver, especially with the combined usage of endovascular and radiation interferences.

Keywords: metastasis of rectal cancer in the liver; combined treatment.