

УДК 616-08-031.84:616.36-06:616.345-006.6

ЧРЕСКОЖНАЯ РАДИОЧАСТОТНАЯ ТЕРМОАБЛЯЦИЯ С ВНУТРИТКАНЕВОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАЗОВ В ПЕЧЕНЬ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ

© 2011 г. О.И. Кит, Ю.А. Геворкян, В.Е. Колесников, Ф.Н. Гречкин,
Н.В. Солдаткина, М.Л. Малейко, А.В. Дашиков

Ростовский научно-исследовательский
онкологический институт,
ул. 14 линия, 63, г. Ростов н/Д, 344037,
rnioi@list.ru

Rostov Research
Oncologic Institute,
14 liniya, 63, Rostov-on-Don, 344037,
rnioi@list.ru

Проанализированы данные о 35 больных нерезектабельным метастатическим поражением печени рака толстой кишки $T_{3-4}N_{0-2}M_0$. 15 из них проведена чрескожная радиочастотная термоабляция метастазов в печень в сочетании с внутритканевой химиотерапией на аутоплазме. 20 больным проведена стандартная химиотерапия. Комплексное лечение больных нерезектабельным метастатическим поражением печени рака толстой кишки достоверно снижает частоту прогрессирования заболевания на 33,3 % без нарушения общего состояния и качества жизни больных в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: метастазы в печень, рак толстой кишки, радиочастотная термоабляция, внутритканевая химиотерапия.

Data on 35 patients with non-resectable metastatic liver affection at cancer of large intestine $T_{3-4}N_{0-2}M_0$ have been analyzed. In 15 cases percutaneous radio-frequency thermoablation of liver metastases in combination with intratissue chemotherapy on autoplasm has been performed. 20 patients received standard chemotherapy. Complex treatment of patients with non-resectable metastatic liver affection at cancer of large intestine significantly reduces the rate of disease progression (by 33,3 %) without disturbance of the patients' general habitus and quality of life at postoperative period.

Keywords: liver metastases, cancer of large intestine, radio-frequency ablation, intratissue chemotherapy.

За последнее десятилетие наблюдается неуклонный рост заболеваемости раком толстой кишки. В нашей стране он занимает 4-е место у мужчин и 3-е – у женщин. В России у каждого третьего заболевшего на момент установки диагноза выявляются отдаленные метастазы, в первую очередь в печень. При этом изолированное поражение печени становится причиной смерти у 30 % больных. Лечение метастатического рака толстой кишки с поражением печени требует комплексного подхода, включающего, помимо резекции печени, применение противоопухолевых химиопрепаратов, использование локальных методов опухолевой деструкции [1, 2]. Хирургический метод является основным в лечении метастазов в печень рака толстой кишки, однако резекция печени возможна только у 10–12 % больных. Оперативное лечение невозможно при наличии множественного, билобарного поражения печени, вовлечении магистральных сосудов и протоков или наличии серьезной сопутствующей патологии. Для улучшения отдаленных результатов хирургического лечения метастазов в печень рака толстой кишки, как правило, используется системная химиотерапия, чаще на основе препаратов платины и 5-фторурацила, которая увеличивает показатели безрецидивной выживаемости больных без улучшения показателя общей выживаемости [3]. При нерезектабельных метастазах используют методы локальной деструкции метастазов. Химическая абляция – инъекции в метастазы химически активного соединения: этиловый спирт, уксусная кислота и другие, под воздействием которого развивается коагуляционный

некроз и фиброз опухолевой ткани. Метод применяется, как правило, у больных гепатоцеллюлярным раком на фоне цирроза печени, но неэффективен при лечении колоректальных метастазов в печень [4]. Электролизная деструкция заключается в лизисе опухолевой ткани между парой электродов за счет действия щелочи (гидроксида натрия) и кислоты (соляной кислоты), образующихся в зоне катода и анода. Методика не нашла широкого применения в клинике из-за не до конца изученных побочных эффектов и осложнений при применении электрохимического лизиса [5, 6]. Криодеструкция (гипотермический метод) – метод, основанный на дегидратации ткани в процессе образования кристаллов льда экстра- и интрацеллюлярно, что ведет к резкому увеличению электролитов в клетке. В последующем происходит механическое повреждение клеточных мембран кристаллами льда. Результаты клинического применения криодеструкции остаются неудовлетворительными, что выражается в высокой частоте рецидивов заболевания и осложнений – 9–21 % [7]. Дальнейшее улучшение результатов лечения больных метастазами в печень рака толстой кишки возможно при использовании других комбинированных методов локальной деструкции, в частности, радиочастотной термоабляции метастазов в печень.

Радиочастотная термоабляция (РЧТА) – метод локального воздействия, позволяющий производить термическое разрушение метастазов под воздействием переменного электрического тока. В диапазоне частот от 100 до 500 кГц создаваемые генератором колебания ионов приводят к постепенному нагреву до

температуры выше 53 °C и денатурации белков с расплавлением клеточных мембран, последующим развитием некроза и замещению пораженного участка соединительной тканью. В последние годы РЧТА постепенно заняла лидирующее место среди методов локального воздействия при нерезектабельном метастатическом поражении печени. Нагрев ткани во время РЧТА снижает резистентность оставшихся опухолевых клеток к химиопрепаратам, усиливая цитотоксическое воздействие [8 – 10], поэтому улучшение результатов лечения возможно при использовании РЧТА в сочетании с подведением депонированных цитостатиков в ложе опухоли.

Цель работы – улучшение результатов лечения больных с метастазами в печень рака толстой кишки путем применения комплексного лечения, включающего РЧТА с внутритканевой химиотерапией на аутоплазме.

Материалы и методы

Проанализированы данные 35 больных нерезектабельным метастатическим поражением печени, ранее отлеченных комплексным методом по поводу рака толстой кишки ($T_{3-4}N_{0-2}M_0$) с гистологически подтвержденными метастазами в печень в возрасте от 32 до 71 года (в среднем $51,5 \pm 4,6$ лет). Среди них было 19 женщин и 16 мужчин, диаметр метастазов в печени варьировал от 16 до 52 мм (средний – $34 \pm 4,8$ мм), количество метастатических узлов у каждого больного не превышало 5. Больные разделены на 2 группы. 15 больным (основная группа) проведена чрескожная РЧТА с внутритканевой химиотерапией на аутоплазме. Контрольная группа – 20 больных, которым проводилась только многокурсовая химиотерапия (оксалиплатин – 85 мг/м², 5-фторурацил – 13,5 мг/кг на курс). Группы больных сопоставимы по возрасту, полу, данным гистологического исследования, степени распространенности опухолевого процесса. Все воздействия выполняли в условиях операционной под ультразвуковым контролем. Для проведения РЧТА с внутритканевой химиотерапией на аутоплазме у больных брали 200 мл крови, методом центрифугирования из крови выделяли аутоплазму, в первый флакон помещали 5 мл аутоплазмы и химиопрепарат (5-фторурацил – 13,5 мг/кг), во второй флакон – оставшиеся форменные элементы крови, плазму и химиопрепарат (оксалиплатин – 85 мг/м² и 5-фторурацил – 13,5 мг/кг), отдельно инкубировали флаконы в течение 40 мин при 37 °C. Затем выполняли чрескожную РЧТА метастазов в печень по стандартной методике под ультразвуковым контролем, после завершения которой через инфузионный насос в электрохирургическом устройстве в ложе подвергнувшегося термодеструкции метастаза вводили инкубированную аутоплазму с химиопрепаратом из первого флакона, одновременно внутривенно капельно вводили инкубированные форменные элементы крови, плазму с химиопрепаратом из второго флакона (по данной методике подана заявка на изобретение «Способ лечения метастазов в печень», приоритет от 8.12.2010 г.).

Для РЧТА применяли генератор фирмы «RITA Medical Systems» и выдвижные многозубцовые электроды «Star Burst». Ультразвуковой контроль (УЗИ) осуществляли при помощи аппаратов Philips HD7 и Aloka SSD-630. Все сеансы РЧТА выполняли в автоматическом режиме, при котором мощность воздействия регулируется автоматически в зависимости от сопротивления ткани. Для контроля положения электрода в опухоли использовали конвексный датчик 3,5MHz. Проведение электрода осуществляли через межреберную щель или из-под реберной дуги, по безопасной траектории. При извлечении электрода выполняли коагуляцию пункционного канала с целью предотвращения имплантационного метастазирования и достижения гемостаза в режиме «track ablation». Критерием для завершения процедуры было образование гиперэхогенной зоны индуцированных изменений, сопоставимой с размерами опухоли по данным интраоперационного УЗИ.

Продолжительность и количество аппликаций находится в прямой зависимости от размера метастазов (табл. 1).

Таблица 1

Зависимость продолжительности и количества аппликаций от размера метастазов

Размер метастаза, см	Количество аппликаций (среднее)	Время воздействия, среднее, мин
1–2	1	15
2–3	3	20
3–4	5	30
4–5	7	60

Оценку локального эффекта при РЧТА и наблюдение за больными метастазами в печень рака толстой кишки производили при помощи различных методик: УЗИ, спиральной компьютерной томографии с внутривенным контрастированием (СКТ), пункционной биопсии опухоли под контролем УЗИ. Период реабилитации после чрескожной РЧТА – $4,7 \pm 1,1$ койко-день ($p < 0,05$). Время пребывания больных в клинике составляет одни сутки. Через 4 недели после термоабляции больные как основной группы, так и контрольной получали курсы аутогемохимиотерапии, предложенной Ю.С. Сидоренко. Больные на курс получали: оксалиплатин – 85 мг/м², в/в, капельно (на 200 мл аутокрови) в 1-й день; 5-фторурацил – 13,5 мг/кг, в/в, капельно (на 200 мл аутокрови) в 2, 3, 4, 5-й дни; лейковорин – 20 мг/м², в/в, струйно (за 20–30 мин до 5-фторурацила) в 2, 3, 4, 5-й дни. Интервалы между курсами 4 недели.

Результаты и обсуждение

В первые сутки после операции у всех больных отмечалась болезненность в области пункции, у 9 (60 %) субфебрильная температура до 37,7 °C в течение трех дней, связанная с резорбцией из очага деструкции. У 1 (6,7 %) больного РЧТА привела к образованию абсцесса печени, под УЗ-контролем было выполнено чрескожно-чреспеченочное дренирование. При контрольном УЗИ на 3 сут после РЧТА с внутри-

тканевой химиотерапией у больных определялись зоны деструкции различной экзогенности на 15 % больше диаметром, чем исходный размер метастатического узла, что соответствовало размерам зоны деструкции и перифокального отека. В дальнейшем на 10-е сут при контрольном УЗИ образования уменьшались на 6–10 %. У 3 (20 %) больных основной группы с исходными размерами метастазов менее 30 мм, после РЧТА с внутритканевой химиотерапией на аутоплазме при повторных УЗИ на 3 и 10-е сут зоны деструкции не визуализировались, а СКТ выявляла однородные образования в зоне деструкции метастазов, не накапливающие контрастный препарат. Степень достижения полной деструкции по данным СКТ в зависимости от размеров опухоли приведены в табл. 2.

Таблица 2

**Зависимость степени полной деструкции
от размеров метастазов в печень**

Размеры метастазов в печень, мм	Количество метастазов в печень	Число наблюдений, в которых выявлен полный некроз метастазов в печень, абс. (%)
< 30	21	21 (100)
30–50	11	10 (91)
> 50	4	3 (75)
Всего	36	34 (94,4)

Полученные данные свидетельствуют о том, что наилучший эффект достигается при деструкции небольших метастазов диаметром до 30 мм. При проведении РЧТА метастаза диаметром более 50 мм вероятность полной деструкции опухоли значительно снижается. Через 3 мес. на месте ранее выполненной РЧТА формируется зона фиброзной ткани. Ультразвуковое изображение в патологическом очаге зависит от ряда причин, в том числе от его размеров и степени термического патоморфоза. После успешно проведенной процедуры абляции в зоне коагуляционного некроза фиксировали линейные участки повышенной экзогенности, соответствующие фиброзным изменениям в паренхиме органа. При отсутствии опухолевой ткани кровотока в опухолевом узле не регистрировали.

За весь период наблюдения (8 мес.) в основной группе выявлено прогрессирование заболевания только у 1 (6,7 %) больного, в контрольной группе за тот же период – у 8 (40 %). Период до прогрессирования в основной и контрольной группах составил 3 и 1 мес. соответственно. Таким образом, комплексное лечение, включающее РЧТА с внутритканевой химиотерапией на аутоплазме, снижает частоту прогрессирования заболевания и увеличивает период до прогрессирования заболевания.

На основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

1) применение комплексного лечения, включающего РЧТА с внутритканевой химиотерапией на аутоплазме, при изолированном нерезектабельном метастатическом поражении печени рака толстой кишки позволяет увеличить безрецидивный период в основной группе до 3 мес. по сравнению с 1 мес. в контрольной группе и уменьшить частоту прогрессирования заболевания с 40 % в контрольной группе до 6,7 в основной ($p < 0,05$);

2) наибольшая эффективность РЧТА отмечена при размерах метастазов в печени до 3 см. При проведении РЧТА с внутритканевой химиотерапией на аутоплазме метастазов диаметром более 3 см возрастает риск неполной деструкции;

3) для оценки результатов лечения наиболее информативно использование СКТ. Применение УЗИ в ранние сроки после операции для оценки результатов лечения менее информативно, так как образование акустической тени в зоне некроза препятствует полной визуализации опухоли.

Литература

1. Патютко Ю.И. Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени. М., 2004. 312 с.
2. Вишневский В.А. Тактика хирургического лечения больных с метастазами колоректального рака в печень // Актуальные проблемы современной хирургии. М., 2003. С. 150.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 г. М., 2007. № 18. С. 52 – 53.
4. Егоренков В.В. Лечение злокачественных опухолей печени с применением методов локальной деструкции // Практическая онкология. 2008. Т. 9, № 4. С. 202 – 208.
5. Долгушин Б.И. Радиочастотная термоабляция опухолей печени. М., 2007. 164 с.
6. Морозов А.Н. Электролизная деструкция злокачественных нерезектабельных новообразований печени : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов н/Д, 2009. 24 с.
7. Опыт использования криодеструкции в лечении метастатического рака печени / В.А. Самойлов [и др.] // Анналы хир. гепатологии. 1998. Т. 3, № 3. С. 326.
8. Сергеева О.Н. Радиочастотная абляция при очаговых образованиях печени : дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 98 с.
9. Патютко Ю.И., Сагайдак И.В. Показания и противопоказания к резекциям печени по поводу метастазов колоректального рака. Ценность факторов прогноза и их классификация // Анналы хир. гепатологии. 2003. Т. 8, № 1. С. 110 – 118.
10. Сагайдак И.В. Хирургическое и комбинированное лечение больных с метастазами рака толстой кишки в печень : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003. 40 с.