

Выводы

Внедрение в практику гибридных методов лечения является новой страницей сердечно-сосудистой хирургии и уже сегодня позволило существенно расширить показания к немедикаментозным методам лечения (ин-

тервенционное пособие или операция) ранее не операбельных больных, и совершенно очевидно, что дальнейшее развитие раздела клинической медицины, охватывающего лечение сердечно-сосудистых заболеваний, является очень стремительным и эффективным.

Сведения об авторах статьи:

Плечев Владимир Вячеславович, д.м.н., профессор, зав. кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО БГМУ, 450000, г.Уфа, ул. Ленина,3;
Шестаков Александр Иванович, д.м.н., зав. отделением сосудистой хирургии ГБОУ ВПО Клиника БГМУ, 450083, г.Уфа, ул. Шафиева,2;
Ишметов Владимир Шамильевич, д.м.н., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБОУ ВПО Клиника БГМУ, 450083, г.Уфа, ул. Шафиева,2;
Логинов Максим Олегович, ординатор отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБОУ ВПО Клиника БГМУ, 450083, г.Уфа, ул. Шафиева,2; e-mail: mlogin08@rambler.ru
Юсупов Ринат Хабибович, ординатор отделения сосудистой хирургии ГБОУ ВПО Клиника БГМУ, 450083, г.Уфа, ул. Шафиева,2;

ЛИТЕРАТУРА

1. Лекции по сердечно-сосудистой хирургии/ под ред. Л. А. Бокерия. В 2-х т. –М.: Издательство НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 1999. Т 2.– 348 с, иллюстр.
2. Сердечно-сосудистые заболевания: современный уровень диагностики и лечения. /Л.А. Бокерия. – М.: Медицина, 2009. – 334 с.
3. Избранные главы госпитальной хирургии (новые технологии)/ под ред. В.В. Плечева, В.М. Тимербулатова. – Уфа, 2007. –528 с.
4. Затевахин, И.И., Шиповский В.Н., Золкин В.Н. Баллонная ангиопластика при ишемии нижних конечностей. – 2004. – 248 с.
5. Белов Ю.В. Руководство по сосудистой хирургии с атласом оперативной техники. – 2000.
6. Бураковский, А.И., Бокерия, Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия. –М., 1989. – 750 с.

УДК 316.36-006:616-089.8

© В.В. Плечев, Ф.Ф. Муфазалов, А.И. Шестаков, В.Ш. Ишметов, М.О. Логинов, И.Д. Утенская, 2012

В.В. Плечев, Ф.Ф. Муфазалов, А.И. Шестаков,
 В.Ш. Ишметов, М.О. Логинов, И.Д. Утенская
**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА
 И МЕТАСТАЗОВ РАКА ДРУГИХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ В ПЕЧЕНЬ
 МЕТОДОМ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ**
*ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздравсоцразвития России, г. Уфа
 ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер», г.Уфа*

В статье представлены обзор и результаты лечения злокачественных новообразований печени методов химиоэмболизации печеночной артерии у 38 пациентов. Проведен анализ результатов данного метода лечения.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, метастазы в печень, химиоэмболизация.

V.V. Plechev, F.F. Mufazalov, A.I. Shestakov, V.Sh. Ishmetov, M.O. Loginov, I.D. Utenskaya
**EFFICACY OF TREATMENT BY CHEMOEMBOLIZATION
 IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA AND DISTANT METASTASES
 INTO THE LIVER**

The article presents an overview and treatment results of malignant liver neoplasms by means of hepatic artery chemoembolization in 38 patients. An analysis of treatment outcomes achieved by chemoembolization application was performed.

Key words: hepatocellular carcinoma, liver metastases, chemoembolization.

Проблема лечения злокачественных опухолей печени остается актуальной и сегодня. Во всем мире наблюдается общая тенденция к увеличению доли рака печени в структуре онкологических заболеваний. Большинство пациентов на момент выявления злокачественного процесса признаются неоперабельными. Заболеваемость первичным раком печени в России не превышает 3-5% среди всех злокачественных опухолей что, однако, не снижает актуальности его изучения [1].

Единственным методом радикального лечения злокачественных опухолей печени остается оперативное вмешательство, позволяющее добиться длительной выживаемости, особенно при первичном и метастатическом раке печени. Однако неудовлетворительная функция печени (>75% пациентов имеют хроническое заболевание печени), билобарное распространение процесса, внепеченочное метастазирование при гепатоцеллюлярном раке (ГЦР) позволяют провести радикальное

лечение лишь в 10-30% случаев. При вторичном опухолевом поражении печени оперативное лечение возможно не более чем у 10 - 20% больных и то только при наличии солитарных или единичных очагов. При нерезектабельном опухолевом поражении печени прогноз крайне неблагоприятный, выживаемость составляет всего несколько месяцев. Вместе с тем более чем у 80% пациентов после радикальной резекции в течение 5 лет развивается рецидив заболевания.

Низкий показатель резектабельности злокачественных опухолевых поражений печени обуславливает необходимость разработки консервативных методов лечения, основанных как на применении новых противоопухолевых препаратов, так и в совершенствовании способов их введения.

Лекарственное лечение злокачественных новообразований печени и сегодня остается сложной проблемой. Существует лишь несколько лекарственных препаратов, проявляющих противоопухолевую активность, например доксирубицин. Поскольку эффективность системной химиотерапии невелика, в клиническую практику были внедрены различные варианты регионарной химиотерапии, представляющие новое направление в консервативном и комплексном лечении злокачественных опухолей. Длительная экспозиция препарата за счет внутриартериальных инфузий или создание депо препарата при химиоэмболизации артерий, питающих опухоль, могут реализоваться в повышении непосредственной эффективности лечения. Химиоэмболизация микросферами основана на введении в питающие опухоль артерии микросфер с адсорбированным на них химиопрепаратом (доксорибицин). Методика обладает следующими достоинствами: воздействие оказывается селективно на опухолевую ткань; время выведения (элиминации) химиопрепарата с поверхности микросфер составляет от 1 недели до 2 месяцев в зависимости от размера микросфер; хемотоксичность практически отсутствует, так как концентрации химиопрепарата в системном кровотоке низкие (значительно ниже терапевтических при системной хи-

миотерапии), поэтому возможно одномоментное введение больших доз доксорибицина (до 150 мг); опухолевая ткань ишемизируется посредством микросфер, при этом можно регулировать глубину ишемии опухоли, подбирая размер микросфер (см. табл.).

Таблица 1
Описание экспертной комиссией Американской Ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) методов лечения, эффективности и уровня доказательности [2]

Методы лечения	Эффективность	Доказательство*
<i>Хирургические методы</i>		
Хирургическая резекция	Увеличение выживаемости	3iiA
Адьювантная терапия	Недостовечно	1iiA
Трансплантация печени	Увеличение выживаемости	3iiA
Неоадьювантная терапия	Ответ на лечение	2iiDiii
<i>Локально-региональные методы лечения</i>		
<i>Чрескожные методы</i>		
Чрескожные инъекции этанола	Увеличение выживаемости	3iiA
Радиочастотная абляция	Лучший уровень контроля	1iiD
Хемоэмболизация	Увеличение выживаемости	1iiA
Артериальная химиотерапия	Ответ на лечение	3iiDiii
Введение радиоактивных веществ (I131, Y90)	Ответ на лечение	3iiDiii
<i>Системные методы †</i>		
Сорафениб	Увеличение выживаемости	1iA
Тамоксифен	Нет эффекта	1iA
Системная химиотерапия	Нет эффекта	1iiA
Интерферон	Нет эффекта	1iiA

* Классификация доказательств адаптирована из Национального института рака:

- Рандомизированное контролируемое исследование, мета-анализ = 1 (двойное слепое 1i; неслепое 1ii).
- Нерандомизированные контролируемые исследования = 2.
- Клинические случаи=3 (популяционно-основанные 3i; непопуляционно-основанные последовательные 3ii; непопуляционно-основанные непоследовательные 3iii).
- Конечные точки: выживаемость (A), смертность, связанная с причиной (B), качество жизни (C). Непрямые замены (D): выживаемость без заболевания (Di), выживаемость без прогрессирования заболевания (Dii), ответ опухоли на лечение (Diii) [2].

Цель исследования

Оценить эффективность лечения гепатоцеллюлярного рака печени и метастазов рака других локализаций в печень методом химиоэмболизации печеночной артерии.

Материал и методы

В период с 2009 по 2012 год под наблюдением находилось 38 больных первичным и метастатическим раком печени. Из них у 4 установлен первичный нерезектабельный рак, по поводу которого всем пациентам выполнена диагностическая лапаротомия, закончившаяся биопсией опухоли. При морфологическом исследовании во всех случаях установлен

гепатоцеллюлярный рак. Возраст больных варьировал в пределах 46-77 лет, трое пациентов были мужчины и одна женщина.

У остальных 34 больных установлено множественное метастатическое поражение печени, верификация которого установлена в 29 случаях при диагностической лапароскопии с биопсией, а у 5 пациентов – при комплексной лучевой диагностике (УЗИ, рентгеновская спиральная компьютерная томография с внутривенным болюсным контрастированием, сцинтиграфия и однофотонная эмиссионная компьютерная томография). Возраст больных с метастатическим поражением варьировал от 34 до 82 лет и в среднем составил $63,7 \pm 9,2$ года. Мужчин среди них было 27 (79,4%), женщин – 7 (20,6%). Распределение пациентов в зависимости от локализации первичного процесса оказалось следующим: рак ободочной и прямой кишок установлен в 20 случаях (58,8%), рак желудка – в 9 (26,5%), рак молочной железы – в 5 (14,7%) случаях. Только у 6 (17,6%) пациентов имелись изолированные метастазы в печень, у остальных 28 больных (82,4%) обнаружены метастазы в легкие, кости, надпочечники, лимфоузлы, по поводу чего были проведены цикловое химиотерапевтическое лечение по различным программам (FOLFOX, XELOX, CAF, CMF, Мейо и др.) и/или лучевая терапия по паллиативной программе. Как правило, эти программы терапии служат для объективного контроля практически всех выявленных метастатических очагов, кроме печеночных, что и послужило показанием к химиоэмболизации печеночных артерий.

Процедура проводилась под местной анестезией и внутривенной седацией под контролем ангиографической установок EDR 750 (Венгрия) и Innova 3131 (GE, США). По стандартной методике выполнялось ангиографическое исследование сосудов печени. Производилась оценка источников кровоснабжения метастатических очагов. Затем проводились селективная катетеризация питающих сосудов опухоли и их эмболизация. Во всех случаях эмболизация печеночной артерии проводилась смесью гепасфер, неионного

контрастного вещества Ультравист 370 и водного раствора доксорубина. Доза доксорубина 50мг зависела от объема пораженной паренхимы печени.

Результаты и обсуждение

Непосредственные результаты проведенного лечения оценивали спустя 4 недели после химиоэмболизации по данным рентгеновской компьютерной томографии с внутривенным болюсным контрастированием в соответствии с критериями RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) [3]. Для оценки противоопухолевого ответа необходимо сначала точно рассчитать на компьютерной томограмме наибольший поперечный размер (диаметр) по крайней мере одного очага в печени в двух измерениях.

При этом полный ответ определяли как исчезновение всех целевых и нецелевых очагов и отсутствие новых, частичный ответ – как уменьшение общего объема опухоли по сравнению с базовой оценкой не менее чем на 30%, прогрессирование – как увеличение общего объема опухоли по сравнению с наименьшей суммой в течение исследования (включая базовую оценку, если она является наименьшей) как минимум на 20%, но не менее чем на 5 мм в абсолютном измерении (появление одного или более новых очагов является прогрессированием), стабилизация – как уменьшение в сравнении с базовой оценкой, недостаточное для того, чтобы классифицировать ответ как частичный, или увеличение в сравнении с наименьшим полным объемом опухоли в течение исследования, которое недостаточно для того, чтобы зафиксировать прогрессирование. У всех больных первичным раком печени противоопухолевый эффект химиоэмболизации оказался частичным. В дальнейшем всем пациентам проведено еще несколько успешных курсов (2-3) химиоэмболизации. Непосредственная эффективность лечения у больных с метастатическим поражением (локальный контроль) приведена в табл.2.

Таблица 2

Непосредственные результаты химиоэмболизации печеночных артерий при метастатическом поражении по критериям RECIST

Количество больных	Полный эффект	Частичный эффект	Стабилизация	Прогрессирование
34 (100%)	1 (3%)	8 (23,5%)	25 (73,5%)	0 (0%)

Токсичность проведенного лечения у всех 38 пациентов первичным и метастатическим раком печени была вполне толерантной, наблюдался различной степени выраженности постэмболизационный синдром (боли, тошнота, рвота, лихорадка), который в большинстве случаев не требовал специальной коррекции. Достаточно отметить, что 36 больных были выписаны из клиники на следующие сутки после химиоэмболизации. Лишь у 2 пациентов длительно (более недели) персистировала гипертермия свыше 38°C, что потребовало парентерального назначения глюкокортикостероидов.

Выводы

Таким образом, анализ непосредственных результатов химиоэмболизации печеночных артерий гепасферами с досорубицином свидетельствует о хорошем локальном контроле первичного и метастатического рака печени при вполне удовлетворительной переносимости процедуры. Дальнейшие исследования будут посвящены определению кратности проведения химиоэмболизации, изучению показателей выживаемости, других ближайших и отдаленных результатов, а также определению роли и места метода в комплексе других противоопухолевых мероприятий у этого тяжелого контингента онкологических больных.

Сведения об авторах статьи:

Плечев Владимир Вячеславович, д.м.н., профессор, зав. кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО БГМУ, 450000, г.Уфа, ул. Ленина,3;
Муфазалов Фагим Фанисович, д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО БГМУ, 450000, г.Уфа, ул. Ленина,3;
Шестаков Александр Иванович, д.м.н., зав. отделением сосудистой хирургии ГБОУ ВПО Клиника БГМУ, 450083, г.Уфа, ул. Шафиева,2;
Ишметов Владимир Шамильевич, д.м.н., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБОУ ВПО Клиника БГМУ, 450083, г.Уфа, ул. Шафиева,2;
Логинов Максим Олегович, ординатор отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБОУ ВПО Клиника БГМУ, 450083, г.Уфа, ул. Шафиева,2; e-mail: mlogin08@rambler.ru
Утенская Ирина Дмитриевна, врач-анестезиолог отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБОУ ВПО Клиника БГМУ, 450083, г.Уфа, ул. Шафиева,2;

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., (Статья "Статистика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в 2000 году /Е.М. Аксель, М.И.Давыдов //Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000г.: сб. науч. тр. г. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2002. – С.85-106.
2. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. J Natl Cancer Inst 2008;100:698–711.
3. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors (RECIST Guidelines) // J Natl Cancer Inst.- 2000.- v. 92.- p. 205–16.).
4. Некоторые вопросы лучевой диагностики и химиоэмболизации злокачественных новообразований печени / Г.А.Кучинский, Э.Р. Виршке, Е.М. Рошин // Тезисы докл. Международного симпозиума по сердечно-сосудистой и интервенционной радиологии. – М., 1995.
5. Химиоэмболизация в лечении больных первичным раком печени: Методические рекомендации / Е.М. Рошин, Д.В. Комов, Г.А. Кучинский, Б.И. Долгушин, Э.Р. Виршке, А.В. Полтавский [и др.] Нижний Новгород, 1996.
6. Возможности регионарной химиотерапии у больных с метастазами рака молочной железы в печень / Е.М. Рошин, Д.В. Комов, В.А. Хайленко, Г.А. Кучинский, Б.И. Долгушин, Э.Р. Виршке // Маммология. – 1997. – № 3. – С. 41-45.
7. Осложнения и побочные токсические реакции длительной регионарной химиотерапии и химиоэмболизации у больных первичным и метастатическим раком печени / Е.М. Рошин, Э.Р. Виршке, И.Б. Гуртовая // Лекарственное лечение первичного и метастатического рака печени.: монография. – М., 2002.
8. Артериальная химиоэмболизация микросферами, переносящими доксорубин (DCBead™), в лечении больных гепатоцеллюлярным раком. Предварительные результаты / Б.И. Долгушин, Ю.И. Патютко, Э.Р. Виршке, И.А. Трофимов, В.А. Черкасов, А.В. Кукушкин, В.Ю. Косырев, О.Н. Сергеева // Анналы хирургической гепатологии. 2009. – Т. 14, № 2.