

Хирургическое и комбинированное лечение больных колоректальным раком с метастатическим поражением печени

Ю.И. Патютко, И.В. Сагайдак, А.Н. Поляков, Д.В. Подлужный,
Е.В. Черноглазова, О.В. Чистякова, Е.С. Чучуев, А.Д. Гахраманов, В.Ю. Косырев

Хирургическое отделение опухолей печени и поджелудочной железы РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Александр Николаевич Поляков dr.alexpr@gmail.com

Цель исследования — улучшение результатов лечения больных с метастазами рака толстой кишки (РТК) в печень.

Материалы и методы. С 1990 по 2008 г. выполнено 527 резекций печени (РП) по поводу метастазов РТК. Послеоперационная химиотерапия (ХТ) проведена 356 больным: 137 пациентам — комбинация 5-фторурацила и лейковорина (5FU/LV), 193 больным — лейковорина, 5-фторурацила и оксалиплатина (FOLFOX). Остальным 26 пациентам проведена иная ХТ.

Результаты. Осложнения после вмешательств на печени по поводу метастазов РТК выявлены в 166 (31,5%) случаях, погибло 17 (3,2%) человек. Пяти- и 10-летняя выживаемость в общей группе вне зависимости от наличия профилактической ХТ и прогностических факторов составила 37,4% и 24,3%, медиана продолжительности жизни — 47 мес. Безрецидивная 5- и 10-летняя выживаемость — 26% и 20,8%, медиана времени без прогрессирования достигла 23 мес. Применение адъювантной терапии позволило достоверно улучшить отдаленные результаты лечения — 5-летняя выживаемость в группе с послеоперационной ХТ составила 44,2% (против 25,0%, $p < 0,0001$).

Добавление оксалиплатина улучшило результаты комбинированного лечения: 5-летняя выживаемость в группе FOLFOX составила 65,4% (против 37,1% в группе 5FU/LV, $p = 0,0055$).

Заключение. Исследование показало целесообразность и эффективность адъювантной ХТ после РП по поводу метастазов колоректального рака. Добавление оксалиплатина к послеоперационной ХТ позволило улучшить результаты комбинированного лечения пациентов с данным заболеванием.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастазы в печени, резекция печени, адъювантная химиотерапия

Surgery and chemotherapy plus surgery for patients with colorectal cancer liver metastases

Y.I. Patyutko, I.V. Sagaydak, A.N. Polyakov, D.V. Podluzhny,
E.V. Chernoglazova, O.V. Chistyakova, E.S. Chuchuyev, A.D. Gakhramanov, V.Y. Kosyrev
Department of Liver and Pancreatic Tumor Surgery, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center,
Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Objective. To assess the efficacy of chemotherapy in patients undergoing surgical treatment for colorectal cancer liver metastases.

Subjects and methods. Retrospective analysis of 527 liver resections carried out during 1990–2008. Postsurgical chemotherapy was performed with 5-fluorouracil plus leucovorin ($n = 137$), 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin ($n = 193$) and other regimens ($n = 26$). Presence of synchronous/metachronous lesions; solitary, isolated or multiple lesions; lesion size; lobes affected; and differing chemotherapy were considered during the analysis.

Results. Complications occurred after surgery in 166 (31.5%) patients and 17 died (3.2%). Outcome was compared for 96 patients who had surgery alone and 261 who had surgery plus chemotherapy. The groups did not differ in most treatment factors, but multiple liver nodes were diagnosed significantly more frequently in those undergoing chemotherapy (24.9% versus 12.5%; $p = 0.017$). The overall 5- and 10-year survival rates in these 357 patients were 37.4% and 24.3% respectively; median time to death was 47 months; the 5- and 10-year relapse-free survival rates were 26% and 20.8% respectively, and the median progression-free survival was 23 months. Significantly better long-term treatment outcomes were achieved with adjuvant chemotherapy. Median survival was 53 months in the combined treatment group and 26 months in the surgery-only group; $p = 0.0001$. Addition of oxaliplatin to the regimen improved long-term outcomes, 5-year survival rate being 65.4% with the oxaliplatin-containing regimen versus 37.1% for the basic regimen ($p = 0.0055$).

Conclusion. Adjuvant chemotherapy after liver resection for colorectal cancer metastases is an effective measure. Addition of oxaliplatin to the chemotherapy improved outcome.

Key words: colorectal cancer, liver metastases, liver resection, adjuvant chemotherapy

Введение

Рак толстой кишки (РТК) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей — в мире ежегодно выявляется около миллиона новых случаев колоректального рака (КРР) [1]. Более чем у 50 тыс. пациентов в России ежегодно устанавливается диагноз РТК [2], примерно 150 тыс. новых случаев выявляются в Европе и столько же в США [3].

В России у каждого 3-го заболевшего РТК на момент постановки диагноза выявляются отдаленные метастазы, в первую очередь — в печени (по данным зарубежных авторов — в 20–50% случаев). Кроме того, до 55% пациентов, получивших потенциально радикальное лечение по поводу РТК, имеют риск прогрессирования заболевания в виде метастазирования. Печень в 25% случаев является единственным органом, пораженным метастазами, и в таком случае пациенты могут быть кандидатами на хирургическое лечение [2, 4].

Продолжительность жизни пациентов с метастатическим РТК без специфического лечения или с применением лишь химиотерапии (ХТ) фторпиримидинами, как правило, не достигает одного года. ХТ распространенного РТК достигла существенного прогресса: при использовании современных препаратов медиана продолжительности жизни превышает 20 мес, при этом данные исследований убедительно показывают преимущество схем с применением оксалиплатина, иринотекана, таргетных препаратов в качестве первой линии ввиду высокой эффективности и приемлемого профиля токсичности [4, 5].

Тем не менее в настоящее время единственным методом потенциально радикального лечения больных КРР с метастазами в печени остается хирургический в виде резекции печени (РП) в том или ином объеме. Также у онкологов на вооружении есть методы локального воздействия на опухоль в виде радиочастотной термоабляции, криодеструкции, лазерной деструкции, электрохимического лизиса и т. п. Уровень 5-летней выживаемости пациентов, подвергнутых РП по поводу метастазов КРР, в среднем составляет 25%, но может достигать 35–58% в группах с хорошим прогнозом [6].

Однако у большинства пациентов после операции развивается рецидив заболевания [6–8], что требует комбинированного подхода в лечении больных РТК с метастатическим поражением печени.

Материалы и методы

В хирургическом отделении опухолей печени и желудочно-кишечной железы РОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН с 1990 по 2008 г. выполнено 527 РП различного объема по поводу метастазов РТК, из них повторные резекции — в 41 случае. Синхронно с первичным очагом метастазы в печени выявлены у 203 (38,5%) пациентов. Мужчины и женщины подвергались РП по поводу метастазов КРР в печени одинаково часто — 48,6 и 51,4%. Средний возраст пациентов составил $56,3 \pm 10,0$ (25–81) лет.

Операции по поводу солитарных метастазов выполнены в 261 (49,5%) случае, единичных (2–3 метастаза) — 137 (26,0%) пациентам, множественных — 129 (24,5%). В табл. 1 представлен объем вмешательств на печени и продемонстрировано, что в 60% случаев выполнялись обширные резекции. Повторные резекции осуществлены 41 пациенту, из них у 15 операция на печени также носила обширный характер.

Таблица 1. Объем резекции печени

Тип вмешательства на печени	Число пациентов	%
Гемигепатэктомия	245	46,4
Расширенная гемигепатэктомия	72	13,6
Экономная резекция	169	32,2
Повторная резекция	41	7,8
<i>Всего</i>	<i>527</i>	<i>100</i>

Наиболее часто РП осуществлялась по поводу небольших метастазов (размер наибольшего очага — до 5 см включительно) — в 306 (58,1%) случаях, у 132 (25,0%) пациентов узлы были более 5 см, но менее или равны 10 см, у остальных 89 (16,9%) больных размер удаляемых метастазов был более 10 см.

Чаще метастазы поражали правую долю печени — 231 (47,7%) случай, в левой доле узлы были выявлены у 86 (17,7%) пациентов. Билобарные метастазы диагностированы у 168 (34,6%) больных.

Перед предполагаемой обширной РП 15 больным в связи с небольшими размерами левой доли и планируемой операцией в объеме правосторонней гемигепатэктомии в стандартном или расширенном варианте была выполнена эмболизация правой ветви воротной вены с целью увеличения объема остающейся паренхимы печени (future remnant liver volume).

С 1997 г. в отделении после РП стали использовать послеоперационную ХТ. В общей сложности ее получили 356 больных. У 137 пациентов в качестве адъювантной терапии использовали комбинацию 5-фторурацила и лейковорина (5FU/LV), у 193 больных — комбинацию лейковорина, 5-фторурацила и оксалиплатина (FOLFOX). Остальные 26 пациентов в силу разных причин получили другие схемы ХТ с включением ралтитрекседа, капецитабина, иринотекана и бевацизумаба. ХТ по той или иной схеме начинали через 2–8 нед после операции на печени.

Использовались стандартные критерии начала и продолжения лечения: абсолютное число нейтрофилов периферической крови равно или более $1,5 \times 10^9$ клеток/л, число тромбоцитов равно или более 100×10^9 клеток/л, уровень гемоглобина выше 90 г/л, уровень общего билирубина не превышает 2-кратного значения верхней границы нормы, активность аланинаминотрансферазы

и аспаратаминотрансферазы (АЛТ и АСТ) менее чем 3-кратное значение верхней границы нормы, уровень креатинина не выше 1,25 от нормального верхнего значения, диарея и стоматит отсутствуют или встречались не более чем 1-й степени, другая токсичность не более 2-й степени. При несоответствии критериям проведение ХТ откладывали до снижения токсичности до 1-й степени, дозы препаратов редуцировали. В течение первых 2 курсов доза 5FU — 2400 мг/м². Если не развивалась токсичность более 1-й степени, к 3-му курсу доза 5FU повышалась до 3000 мг/м².

При развитии нейтропении 4-й степени, тромбоцитопении выше 3-й степени, а также диареи 4-й степени или другой значительной негематологической токсичности проведение очередного курса откладывали до момента, когда состояние пациента придет в соответствие с критериями продолжения ХТ. При проведении последующих курсов дозу 5-фторурацила редуцировали с 3000 мг/м² до 2400 мг/м², а с 2400 мг/м² — до 2000 мг/м². Редукцию доз оксалиплатина до 75 мг/м² производили в следующих случаях: если развивалась нейтропения 4-й степени, тромбоцитопения 3–4-й степени, диарея 4-й степени. В случае возникновения парестезии 2-й степени дозу оксалиплатина также уменьшали: вначале до 75 мг/м², затем, если не отмечалось регрессии симптомов, — до 50 мг/м². Каждому больному планировали проведение 6 курсов ХТ. Среднее число курсов, полученных больными, составило 4,7 (2–8). Уменьшение длительности лечения было обусловлено токсичностью ($n=8$), прогрессированием ($n=11$), отказом от продолжения лечения ($n=22$).

Характеристика пациентов и результаты исследования

Осложнения после вмешательств на печени по поводу метастазов РТК выявлены в 166 (31,5%) случаях, погибло 17 (3,2%) человек. Наиболее частое осложнение — печеночная недостаточность — развилось у 83 (15,7%) пациентов, летальность от этого осложнения составила 1,3% (7 пациентов).

Выше было отмечено, что 15 пациентам в качестве предоперационной подготовки была выполнена эмболизация правой ветви воротной вены. Случаев печеночной недостаточности и летальности в этой группе

пациентов не было. При сравнении непосредственных результатов обширных и экономных операций на печени необходимо отметить большую частоту осложнений в 1-й группе — у 115 (36,0%) пациентов против 27 (16,0%) и летальности — 14 пациентов (4,4%) и 3 (1,8%) соответственно, что объясняется большим объемом операции. Печеночная недостаточность после обширной РП развилась у 79 (24,9%) пациентов, после экономных — у 4 (2,4%) пациентов.

Желчеистечение и желчные свищи — второе по частоте осложнение при обширных РП — наблюдалось у 32 (10,0%) пациентов. При экономных резекциях это осложнение встречается гораздо реже — у 4 (2,4%) пациентов, что обусловлено значительно меньшей раневой поверхностью, и, соответственно, лучшим контролем желчестаза.

Дальнейшему анализу подвергнуты результаты лечения 357 (67,4%) пациентов.

Критерии исключения:

- повторная резекция — 41 пациент;
- нерадикальная операция — 67 пациентов;
- наличие внепеченочных метастазов (лимфоузлы ворот печени, легкие и т. п.) — 112 пациентов;
- смерть или ECOG > 1 в послеоперационном периоде — 24 пациента.

В зависимости от вида лечения (хирургическое или комбинированное) больные разделены на 2 группы: РП выполнена 96 пациентам, операция в сочетании с последующей ХТ — 261 больному. Проведена сравнительная характеристика этих групп. Не получено достоверных различий в распределении больных по возрасту, полу и локализации первичной опухоли, а также при сравнении большинства прогностических параметров, но при этом в группе комбинированного лечения достоверно чаще (24,9% против 12,5%, $p=0,017$) диагностировались множественные узлы в печени (табл. 2).

Пяти- и 10-летняя выживаемость в общей группе вне зависимости от наличия профилактической ХТ и прогностических факторов составила 37,4 и 24,3%, медиана продолжительности жизни — 47 мес. Безрецидивная 5- и 10-летняя выживаемость — 26 и 20,8%, медиана времени без прогрессирования достигла 23 мес (рис. 1).

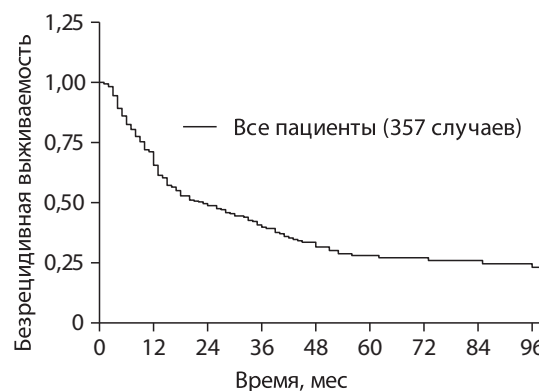
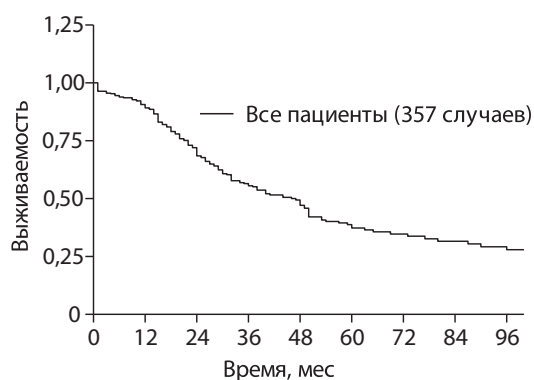


Рис. 1. Общая и безрецидивная выживаемость пациентов после РП по поводу метастазов КРР

Таблица 2. Характеристика пациентов

Параметр		Без адъювантной ХТ		С адъювантной ХТ		p
		n	%	n	%	
Пол	Муж	47	49,0	131	50,2	0,931
	Жен	49	51,0	130	49,8	
Возраст (лет)		56,5 ± 0,6		56,7 ± 1,2		0,869
Кровопотеря		1387,2 ± 157,1		1186,9 ± 58,5		0,140
Число метастазов	Солитарные	56	58,3	135	51,7	0,322
	Единичные	28	29,2	61	23,4	0,325
	Множественные	12	12,5	65	24,9	0,017
Метастазы в печени	Синхронные	43	44,8	108	41,4	0,647
	Метахронные	53	55,2	153	58,6	
Сроки выявления метастаза после резекции кишки*	Не более года	18	34,0	63	41,2	0,445
	Более года	35	66,0	90	58,8	
Локализация метастазов	Монолобарные	70	73,0	175	67,0	0,352
	Билобарные	26	27,0	86	33,0	
Объем РП	Обширные	56	58,3	171	65,5	0,260
	Экономные	40	41,7	90	34,5	
Размер наибольшего метастаза	До 5 см	58	60,42	162	62,1	0,871
	5–10 см	25	26,04	72	27,6	0,876
	Более 10 см	13	13,54	27	10,3	0,509
Всего		96	100,0	261	100,0	—

* Среди больных с метахронными метастазами РТК в печени.

Отдельно изучены результаты лечения в зависимости от вида лечения: хирургическое или комбинированное, то есть сочетание РП с послеоперационной ХТ. В случае проведения адъювантной ХТ удалось добиться достоверно лучших результатов. Так, 5-летняя выживаемость в этой группе (261 пациент) составила 44,2% против 25,0% в случае РП без последующей ХТ (96 больных), медиана в первом случае достигла 53 мес, во втором — 26 мес, $p < 0,0001$, $HR = 0,49$ (95% CI 0,29–0,61). Полученные результаты убедительно показывают преимущество комбинированного лечения больных с метастазами РТК в печени по сравнению с хирургическим (рис. 2).

Осуществлен анализ результатов лечения в зависимости от ряда прогностических факторов (количество

очагов, время появления метастазов после резекции кишки, число пораженных долей, размер метастаза).

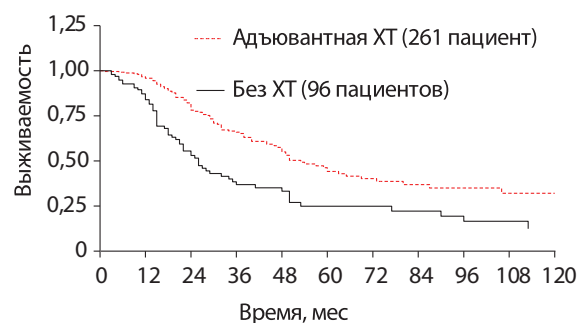


Рис. 2. Общая выживаемость в зависимости от проведения адъювантной ХТ после РП

Так, медиана в группе пациентов с синхронно выявленными метастазами РТК в печени (108 пациентов), получивших ХТ, достигла 50 мес, 5-летняя выживаемость — 44,7 % (рис. 3).

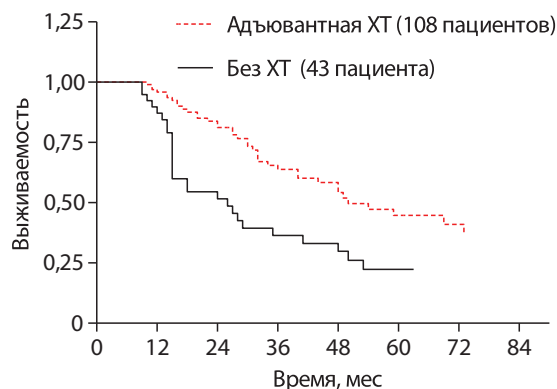


Рис. 3. Выживаемость больных с синхронными метастазами в печени в зависимости от вида лечения

В группе хирургического лечения (43 пациента) медиана продолжительности жизни достигла 26 мес, 5-летняя выживаемость составила 22,4 %. Разница статистически достоверна, $p=0,0013$, $HR=0,48$ (95 % CI 0,2346–0,7019).

Аналогичные результаты получены при изучении влияния адьювантной ХТ на лечение больных с метастазами КРР в печени (рис. 4). Так, актуальная 5-летняя выживаемость в группе комбинированного лечения (153 пациента) составила 44 %, медиана достигла 53 мес. При хирургическом подходе 5-летняя выживаемость составила лишь 27 %, медиана 26 мес, разница статистически достоверна, $p=0,0007$, $HR=0,4871$ (95 % CI 0,2480–0,6893).

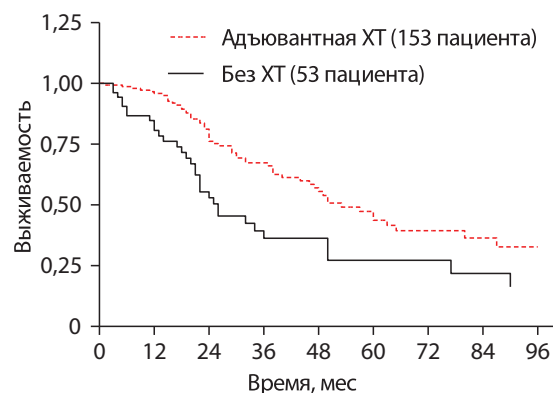


Рис. 4. Выживаемость больных с синхронными метастазами в печени в зависимости от вида лечения

Изучены отдаленные результаты хирургического и комбинированного лечения пациентов с метастазами РТК в печени в зависимости от числа метастазов. При солитарных метастазах (191 пациент) получены

наилучшие результаты: 5-летняя выживаемость составила 44,9 %, медиана достигла 50 мес. При единичных метастазах (89 пациентов) 5-летняя выживаемость несколько хуже — 31,0 % (разница статистически недостоверна, $p=0,07$), медиана — 41 месяц. Десятилетняя выживаемость в обеих группах сопоставима — 28,4 и 22,0 % соответственно.

При этом в группе больных с множественными метастазами (77 пациентов) 10-летней выживаемости нет, актуальная 5-летняя выживаемость составила 26,2 %, медиана — 37 мес. Разница при сравнении отдаленных результатов в группах с солитарными и множественными метастазами достоверна, $p=0,02$.

Таким образом, число метастазов в печени является важным прогностическим фактором, в связи с чем ниже показаны результаты анализа отдаленных результатов хирургического и комбинированного лечения пациентов с метастазами КРР в печени в зависимости от числа метастазов (рис. 5–7).

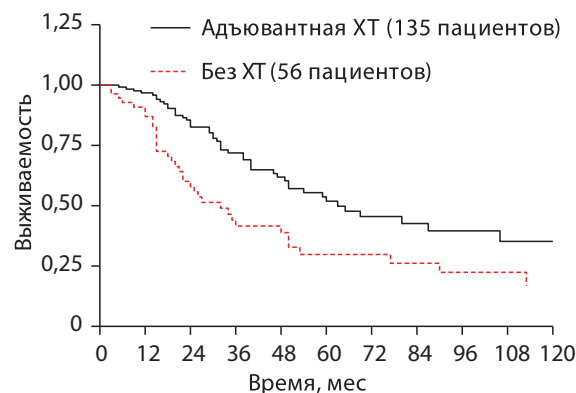


Рис. 5. Выживаемость больных с солитарными метастазами КРР в печени в зависимости от вида лечения

В группе пациентов с солитарными метастазами РТК в печени, которым после операции проведена адьювантная ХТ (135 больных), актуальная 5-летняя выживаемость составила 51,9 %, медиана продолжительности жизни достигла 63 мес (рис. 5). При отсутствии адьювантной ХТ медиана в 2 раза меньше — 32 мес, 5-летняя выживаемость составила 29,9 %. Разница достоверна, $p=0,0013$, $HR=0,49$ (95 % CI 0,29–0,61).

Проведен сравнительный анализ результатов хирургического и комбинированного лечения пациентов с единичными метастазами КРР в печени. Пятилетняя выживаемость среди пациентов, которым адьювантная ХТ не проводилась (28 наблюдений), составила 16,5 %, в группе больных с профилактической ХТ (61 пациент) этот показатель значительно выше — 37,2 %; в этой же группе медиана продолжительности жизни оказалась больше — 48 мес (против 26); $p=0,0033$, $HR=2,34$ (95 % CI 1,429–6,013). Кривые выживаемости отражены на рис. 6.

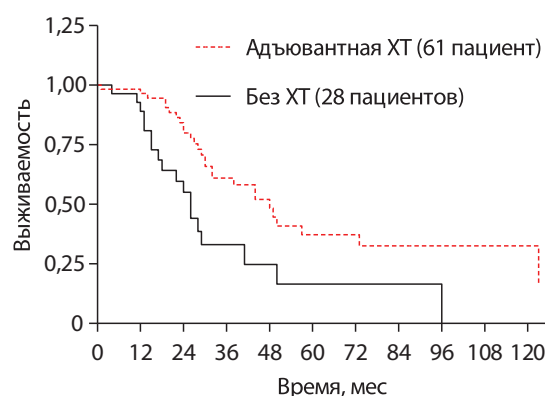


Рис. 6. Выживаемость больных с единичными метастазами КРР в печени в зависимости от вида лечения

Отдаленные результаты лечения пациентов с множественными метастазами РТК в печени в зависимости от вида лечения отображены на рис. 7. Аджьювантная ХТ в этой группе также позволила существенно улучшить отдаленные результаты ($p=0,0001$, $HR=0,2166$ (95 % CI 0,01157–0,1953)).

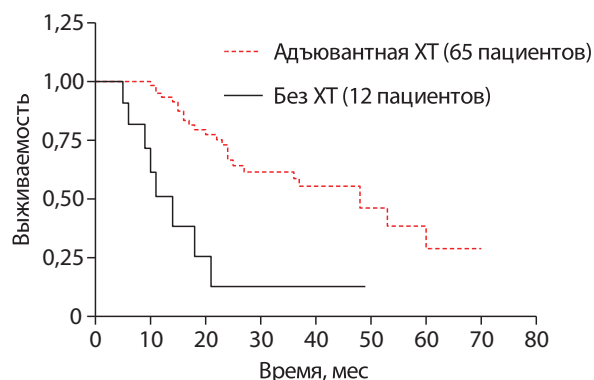


Рис. 7. Выживаемость больных с множественными метастазами КРР в печени в зависимости от вида лечения

Изучено влияние адьювантной ХТ в группах больных с зависимости от такого прогностического фактора, как размер опухолевого узла. На рис. 8 показаны результаты хирургического и комбинированного лечения 220 пациентов, у которых диаметр наибольшего метастаза не превышал 50 мм.

В случае проведения адьювантной ХТ (162 пациента) 5-летняя выживаемость достигла 51,8%, медиана продолжительности жизни превысила 5 лет и составила 65 мес. При хирургическом подходе 5-летняя выживаемость достигла 26,1%, медиана – 29 мес. $P=0,0001$, $HR=0,4502$, (95 % CI 0,2293–0,6252).

При комбинированном лечении пациентов с метастазами РТК в печени среднего размера (51–100 мм в диаметре) 5-летняя выживаемость составила 39% против 25% при хирургическом подходе (рис. 9). Несмотря на то что медиана продолжительности жизни в группе комбинированного лечения выше в 2 раза, разница статистически не достоверна, $p=0,09$, $HR=1,637$ (95 % CI 0,9022–3,959).

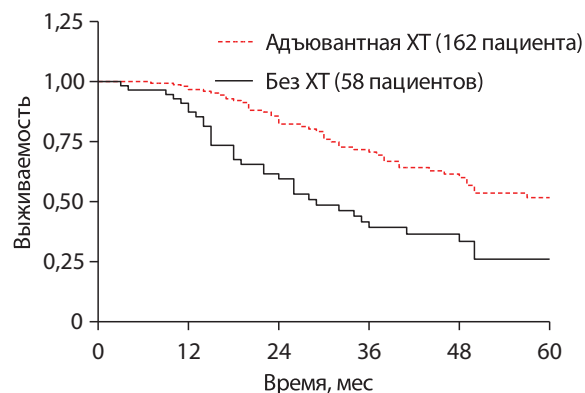


Рис. 8. Выживаемость больных с небольшими метастазами КРР в печени в зависимости от вида лечения

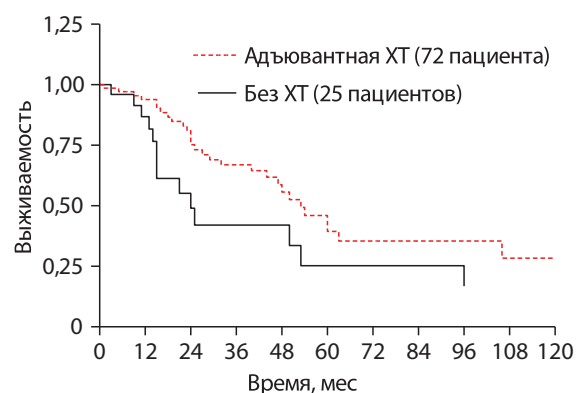


Рис. 9. Выживаемость больных с метастазами КРР среднего размера (51–100 мм) в печени в зависимости от вида лечения

Аналогично проанализированы отдаленные результаты хирургического и комбинированного лечения пациентов с большими (> 10 см) метастазами РТК в печени (рис. 10). В случае применения адьювантной ХТ медиана продолжительности жизни в этой прогностически неблагоприятной группе составила 30 мес (против 20 мес без профилактической ХТ), разница достоверна, $p=0,048$, $HR=0,4958$ (95 % CI 0,1755–0,9914).

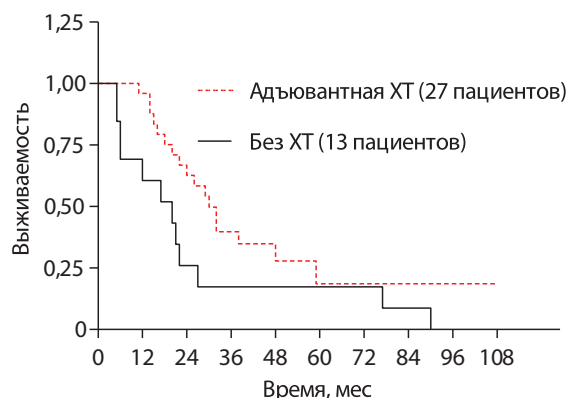


Рис. 10. Выживаемость больных с метастазами КРР большого размера (> 100 мм) в печени в зависимости от вида лечения

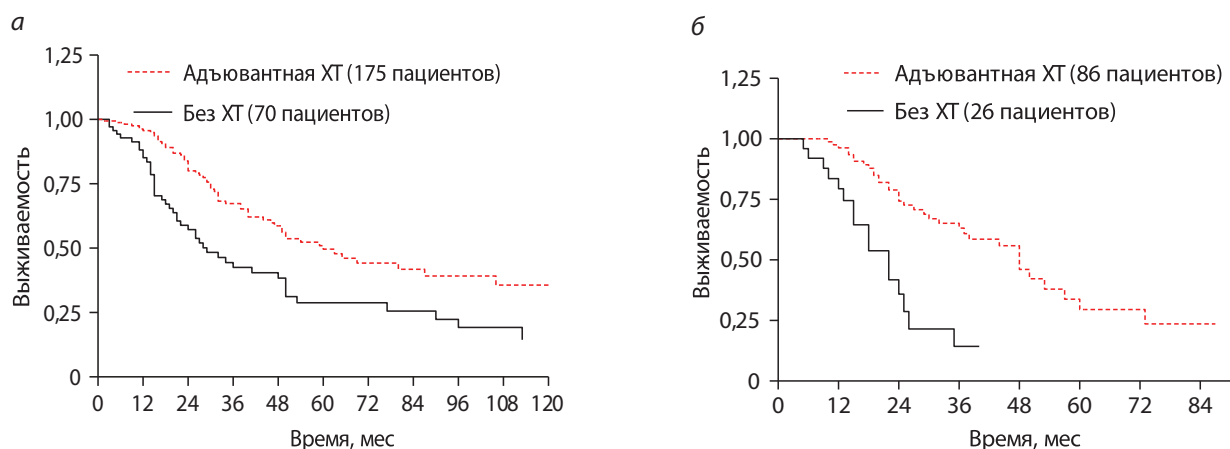


Рис. 11. Выживаемость больных с монолобарными (а) и билобарными (б) метастазами КРР в печени в зависимости от вида лечения

При локализации метастазов в одной доле печени прогноз, как правило, лучше, чем при билобарном поражении. Актуальная 5-летняя выживаемость при локализации очагов в одной доле (рис. 11а) в случае применения адьювантной ХТ составила 49,6 % против 28,8 %, медиана 60 мес (против 29 мес), разница достоверна, $p=0,0004$, $HR=1,915$ (95 % CI 1,403–3,307). Добавление послеоперационной ХТ также позволило улучшить результаты РП и при билобарных метастазах КРР (рис. 11б).

Дополнительно были оценены результаты комбинированного лечения в зависимости от вида адьювантной ХТ (рис. 12). Медиана продолжительности жизни в группе FOLFOX не достигнута (48 мес в группе 5FU/LV), 5-летняя выживаемость – 65,4 % (против 37,1 %), $p=0,0055$, $HR=0,52$ (95 % CI 0,33–0,83).

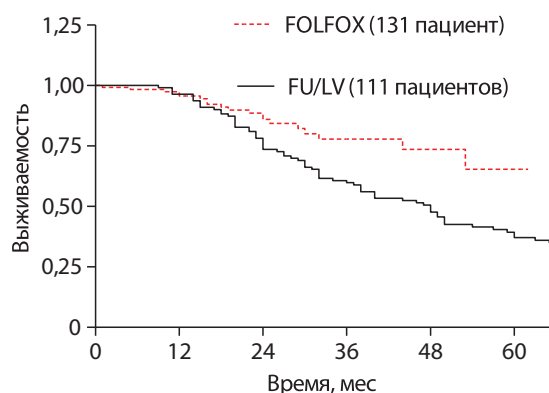


Рис. 12. Выживаемость больных в зависимости от схемы послеоперационной ХТ

Обсуждение

Ежегодно во всем мире РТК заболевают около миллиона людей, сохраняется тенденция к росту заболеваемости. У половины пациентов развиваются

метастазы в печени (синхронно или после удаления первичной опухоли).

РП является оптимальным методом лечения данной группы пациентов, но прооперированы могут быть не более 10–25 % больных. Пять и более лет живут четверть пациентов, подвергнутых РП по поводу метастазов КРР, но в группах с хорошим прогнозом этот показатель может достигать 58 % [6].

В нашем исследовании 5-летняя выживаемость пациентов, подвергнутых РП по поводу РТК, вне зависимости от прогностических факторов составила 37,4 %, медиана продолжительности жизни – 47 мес. Безрецидивная 5-летняя выживаемость – 26 %, медиана времени без прогрессирования достигла 23 мес.

Адьювантная ХТ после РП, выполненной по поводу метастазов РТК, может улучшить отдаленные результаты лечения больных, что показано в рандомизированном исследовании. Группе из 86 пациентов после хирургического этапа проведено 6 курсов ХТ по схеме 5-FU 400 мг/м² внутривенно струйно с предварительным введением лейковорина 200 мг/м² внутривенно струйно, 1–5-й дни, каждые 28 дней. В контрольную группу вошли 87 больных. Пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость составили 51,1 % и 33,5 % в группе больных с ХТ после РП и 41,1 % и 26,7 % в группе больных без адьювантной ХТ соответственно [9]. Получено достоверное увеличение показателей безрецидивной выживаемости при комбинированном лечении, однако разница в общей выживаемости оказалась статистически недостоверной.

Обнадеживают результаты исследования по изучению периоперационной ХТ в лечении пациентов с метастазами РТК в печени. В это исследование было включено 364 пациента с резектабельными метастазами в печени, в группе стандартного лечения выполнялась РП, а в группе изучения была назначена периоперационная ХТ FOLFOX4 – 6 курсов до и 6 – после операции. РП выполнена 152 пациентам

в группе хирургического лечения и 151 пациенту в группе с ХТ FOLFOX4 [10]. Получены неплохие отдаленные результаты: уровень 3-летней безрецидивной выживаемости в группе пациентов, получивших периоперационную ХТ по схеме FOLFOX4, составил 42,4% (против 33,2 в группе хирургического лечения, $p=0,025$). Однако авторы исключили из анализа пациентов с числом метастазов более 4 и больных, у которых не было ответа на предоперационную ХТ.

В нашем исследовании изучено влияние послеоперационной ХТ на отдаленные результаты лечения пациентов с метастазами РТК в печени. Применение адъювантной терапии позволило их достоверно улучшить. Так, 5-летняя выживаемость в этой группе составила 44,2% против 25,0% в случае РП без последующей ХТ, медиана в первой группе достигла 53 мес, во второй — 26 мес, $p<0,0001$, $HR=0,49$ (95% CI

0,29–0,61). Применение ХТ после РП оправданно в группах как с хорошим, так и с плохим прогнозом. Так, при множественных метастазах РТК в печени медиана продолжительности жизни составила 48 мес (против 12 мес в хирургической группе). При метастазах > 10 см применение адъювантной ХТ позволило достичь медианы продолжительности жизни в 30 мес против 20 мес без профилактической ХТ, $p=0,048$, $HR=0,4958$ (95% CI 0,1755–0,9914).

Заключение

Добавление оксалиплатина к адъювантной ХТ улучшило отдаленные результаты комбинированного лечения. Медиана продолжительности жизни в группе FOLFOX не достигнута (против 48 мес в группе 5FU/LV), 5-летняя выживаемость — 65,4% против 37,1%, $p=0,0055$, $HR=0,52$ (95% CI 0,33–0,83).

ЛИТЕРАТУРА

1. Boyle P., Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005;16(3):481–488;doi:10.1093/annonc/mdi098. Accessed 5.16.07.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 г. Вестник ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2007;18, № 2 (прил. 1).
3. American Cancer Society. Detailed guide: colon and rectum cancer. Available at: http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_4_1X_What_are_the_key_statistics_for_colon_and_rectum_cancer.asp?sitearea. Accessed 4.23, 2007.
4. Laweus D., Taylor I. Chemotherapy for colorectal cancer — an overview of current managements for surgeons. *EJSO*, 2005.
5. De Gramont A., Boni C., Navarro M. et al. Oxaliplatin/5FU/LV in the adjuvant treatment of stage II and stage III colon cancer: efficacy results with a median follow-up of 4 years. In: *Proceedings of the 2005 Gastrointestinal Cancers Symposium*, 2005:167.
6. Abdalla E.K., Adam R. et al. Improving respectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006.
7. Clavien P.A., Petrowsky H. et al. Strategies for Safer Liver Surgery and Partial Liver Transplantation. *N Engl J Med* 2007.
8. Патютко Ю.И. Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени. М.: Практическая медицина, 2005.
9. Portier G., Elias D. et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases. *FFCD ACHBTH AURC 9002 Trial. J Clin Oncol* 2006.
10. 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2008;371(9617):1007–16.