

© Коллектив авторов, 2008
УДК [616.33-006.6-033.2:616.36]-089.197.5-073.75

И.Ш.Гасанов, А.А.Поликарпов, П.Г.Таразов, Д.А.Гранов, М.И.Генералов

РЕНТГЕНОЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ РАКА ЖЕЛУДКА В ПЕЧЕНЬ

ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» (дир. — академик РАМН проф. А.М.Гранов), Санкт-Петербург

Ключевые слова: метастаз, рак, желудок, печень.

Введение. В настоящее время рак желудка занимает второе место у мужчин (14,7%) и третье у женщин (10,8%) в структуре онкологических заболеваний [5]. Метастазы в печень встречаются у 80% больных, при этом средняя продолжительность жизни (СПЖ) нелеченных пациентов составляет 3–5 мес [3, 9, 17]. Как правило, метастазы рака желудка (МРЖ) в печень являются множественными. Кроме того, 45–60% пациентов имеют экстрапеченочное поражение [14, 15, 20].

Единственным методом, позволяющим добиться длительной выживаемости, является резекция печени. Однако показатель резектабельности МРЖ в печень не превышает 3–4%, при этом большинство исследователей располагают лишь небольшим числом наблюдений [6, 11, 19, 24].

Учитывая низкую резектабельность, большинство пациентов подлежат паллиативному лечению. Эффективность системной цитостатической и лучевой терапии остается крайне низкой, поэтому весьма актуальным представляется изучение возможностей регионарного рентгеноэндоваскулярного лечения [2, 4, 12].

В последние годы методы интервенционной радиологии широко применяются в лечении нерезектабельного первичного и метастатического рака печени, при этом полученные ближайшие результаты представляются обнадеживающими [15, 26]. Механизм чрескатетерной внутриартериальной химиотерапии основан на том факте, что питание злокачественных опухолей печени на 90–95% осуществляется за счет артериальной крови, в то время как нормальная паренхима имеет двойное кровоснабжение: 70% — из воротной вены и лишь 30% — из печеночной артерии. В этих условиях регионарная химиотерапия и

артериальная окклюзия вызывают значительное воздействие на опухоль при относительно небольшом повреждении здоровой ткани печени. Однако за исключением единичных публикаций [13, 25] они практически не применялись при МРЖ в печень.

Цель нашего исследования — определение эффективности рентгеноэндоваскулярных методов в лечении больных с нерезектабельными МРЖ в печень.

Материал и методы. *Общая характеристика больных.* В работе представлены результаты лечения 46 пациентов (25 мужчин и 21 женщины в возрасте от 31 до 82 лет) с нерезектабельными МРЖ в печень, лечившихся в ФГУ РНЦРХТ Росздрава с 1992 по 2006 г.

Протокол для включения пациентов в ретроспективное исследование состоял из следующих пунктов.

1. У всех больных выполнялось морфологическое исследование первичной опухоли и метастатического поражения печени. Среди гистологических типов первичной опухоли преобладали варианты умеренно- и низкодифференцированной аденокарциномы.

2. Наличие нерезектабельного поражения печени. Последнее представляло собой множественные узлы диаметром от 0,5 до 12 см, расположенные в обеих долях печени.

3. Отсутствие предшествующего оперативного и локального лечения. Пациентов, перенесших ранее резекцию печени, инъекционную терапию этанолом, радиочастотную деструкцию, в исследование не включали.

4. Отсутствие противопоказаний к чрескатетерной терапии в виде внепеченочного распространения опухоли, объема поражения более 70% печени, тромбоза ствола или основных ветвей воротной вены, гипербилирубинемии более 50 мкмоль/л.

Каждому пациенту выполняли электрокардиографию, флюорографию, а при подозрении на метастатическое поражение лёгких — компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки. С целью исключения костных метастазов выполняли скантинграфию скелета с использованием изотопа технеция-99. КТ являлась основным неинвазивным методом первичной диагностики, позволяющим определить объём внутриспечёночного поражения МРЖ и оценить эффек-

тивность проводимых интервенционно-радиологических вмешательств.

Химиоинфузия в печеночную артерию (ХИПА) проведена у 35, химиоэмболизация печеночной артерии (ХЭПА) — у 11 пациентов. Каждый вид терапии осуществляли 3–4 раза в год в зависимости от общего состояния пациента, данных объективного обследования (обязательно включавших КТ), появления или отсутствия противопоказаний к лечению, перечисленных выше.

Рентгеноэндоваскулярные вмешательства выполняли на столе дигитальных ангиографических комплексов «Multistar» и «Angioistar» («Siemens», Германия) под местной анестезией путем катетеризации бедренной артерии по Сельдингеру. Использовали различные модификации висцеральных катетеров и проводников фирм «Cook», «Cordis», «Medi-Tech» (США), «Terumo» (Япония). Непосредственно после осуществления диагностической ангиографии (как правило, чревной и верхней брыжеечной артерий) переходили к лечебному этапу.

Выбор той или иной методики у каждого пациента осуществляли после диагностической ангиографии, данные которой позволяли получить важную информацию, необходимую для успешного выполнения лечебной процедуры: анатомия печеночной артерии, коллатеральное кровоснабжение органа, техническая возможность селективной катетеризации питающих опухоль сосудов, особенности злокачественной опухоли (локализация, распространенность, васкуляризация, наличие артериопортальных шунтов, состояние воротной вены).

ХИПА в собственную печеночную артерию проводили в течение 2–5 сут. Цитостатики вводили в 100–400 мл физиологического раствора в течение 2–4 ч два раза в сутки или длительно, с помощью инфузомата («Terumo», Япония) в течение 24 ч. Курсовая доза для 5-фторурацила составляла 4–10 г, доксорубицина — 80–100 мг, цисплатина — 100–150 мг, карбоплатина — 200–400 мг, митомицина С — 10–20 мг. Положение катетера проверяли ежедневно при рентгеноскопии с введением небольшого количества контрастного вещества. Выполняли 100 циклов регионарной химиотерапии у 35 больных (от 1 до 12, в среднем — 2,7).

ХЭПА. После селективной катетеризации печеночной артерии в катетер под рентгеноскопическим контролем вводили суспензию химиотерапевтического препарата в масляном контрастном препарате (сверхжидкий липиодол, этиотраст, майодил). В зависимости от степени нарушения функции печени и объема поражения выбирали дозы от 20 до 100 мг доксорубицина, 10–20 мг митомицина С, 1,5–3 г 5-фторурацила, которые растворяли в смеси 1:5 дистиллированной воды и 60% контрастного вещества, добиваясь удельного веса, сравнимого с масляным контрастным препаратом, для лучшего смешивания сред. К указанному раствору добавляли 6–20 мл масляного контрастного препарата и готовили суспензию ручным встряхиванием шприца в течение 5–8 мин. Затем выполняли окклюзирование артерии аутогемостатиками, частицами нарезанной гемостатической губки. Как правило, выполняли подолевую ХЭПА, заключающуюся в последовательной эмболизации правой, а затем левой печеночных артерий с интервалом 1–3 нед. Дополнительно к артериальной ХЭПА у 4 пациентов с гипо- и аваскулярными метастазами выполнили эхоконтрольную чреспеченочную катетеризацию воротной вены и ее химиоэмболизацию теми же дозами масляной химиосуспензии, но без добавления губки. Осуществили 33 цикла ХЭПА у 11 больных (от 1 до 6, в среднем — 2).

Первичный эффект оценивали по рекомендациям ВОЗ (1979 г). При статистической обработке определяли медианы, а также средние арифметические величины и квадратичные отклонения ($M \pm \sigma$). СПЖ рассчитывали прямым методом по умершим, а общую годовую выживаемость — по всем больным. Для определения достоверности разности показателей использовали t-критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение. ХИПА. В результате процедуры полных ответов на лечение не наблюдалось. Частичный ответ в виде уменьшения опухоли на 50% и более был отмечен у двух, а стабилизация роста опухоли — у 12 пациентов (суммарно 34%). В остальных 21 наблюдении (66%) выявлено прогрессирование метастазов.

В процессе ХИПА отмечены осложнения в виде лекарственного гепатита (1), язвы двенадцатиперстной кишки (2), появления или прогрессирования анемии (5), которые лечили консервативно, но летальности не было. На январь 2007 г. живы 3 больных (8, 14 и 28 мес). СПЖ остальных 32 умерших пациентов составила ($14,6 \pm 1,5$) мес, медиана — 12 мес, а показатели 1-, 2- и 3-летней выживаемости — 46, 15 и 5% соответственно.

ХЭПА. Тяжелый постэмболизационный синдром с выраженными болями и лихорадкой наблюдался после процедуры у двух (18%) больных. Осложнение в виде абсцедирования опухолевого узла, возникшее у одного больного, потребовало чрескожного дренирования и санации в течение 4 нед. Побочных эффектов и осложнений химиоэмболизации воротной вены не было.

Полных ответов на лечение не наблюдалось. Частичный ответ и стабилизация опухоли после лечения отмечались у 1 и 6 пациентов соответственно, а у остальных 4 — имело место прогрессирование заболевания. К настоящему времени живы двое больных (15 и 26 мес), СПЖ остальных 9 умерших больных составила ($15,5 \pm 3,3$) мес, а медиана выживаемости — 15 мес. Показатели 1-, 2- и 3-летней выживаемости были 55, 18 и 10% соответственно ($p > 0,01$).

Применение рентгеноэндоваскулярных вмешательств в лечении нерезектабельных МРЖ в печень представляет несомненный интерес. При данном виде патологии резекция печени в подавляющем большинстве случаев невозможна из-за распространенности поражения или нецелесообразна в связи с наличием метастазов в других органах. По данным М. Miyazaki и соавт. [18], продолжительность жизни больных после курабельной резекции печени составила 10 мес, а актуаральная 5-летняя выживаемость — 9% (один больной из 21). К сожалению, даже после удаления всех видимых метастазов прогноз заболевания остается неблагоприятным. Так, К. Shirabe и соавт. [23] выполняли резекцию печени у 36 пациентов с солитарными МРЖ в печень, однако

внутрипеченочное прогрессирование в течение года возникло у 73% пациентов.

Одной из методик чрескатетерной терапии является ХИПА. Ее рациональность обуславливается созданием высокой концентрации цитостатика в опухоли. Так называемый «эффект первого прохождения» обеспечивает экстракцию 50% химиопрепарата в опухолевые клетки при его регионарном введении. Соответственно уменьшается и системная токсичность по сравнению с внутривенным введением. Так, Y.Arai и соавт. [7], используя ХИПА при МРЖ в печень, получили СПЖ 11 мес, а токсические осложнения наблюдали у 20% пациентов. В то же время при системной химиотерапии 5-фторурацилом, доксорубицином и цисплатином у пациентов с МРЖ в печень тяжелая токсическая нейтропения наблюдалась у 30% больных, а СПЖ — 6 мес [22]. По нашим данным, тяжелых гематологических осложнений ХИПА не было, а СПЖ составила 14,6 мес.

ХЭПА является на настоящий момент наиболее распространенной методикой рентгеноэндоваскулярного лечения нерезектабельного гепатоцеллюлярного рака и метастазов нейроэндокринных опухолей в печень. Цитостатик, смешанный с масляным контрастным веществом, быстро выводится из здоровых участков печени, но длительно (до 3–6 мес) задерживается в опухолевых сосудах. Артериальная эмболизация гемостатической губкой усиливает повреждающий эффект за счет ишемии опухоли. Окклюзия сохраняется 2–4 нед, после чего возможно проведение повторного цикла ХЭПА [1, 25].

В современной литературе имеются лишь единичные сообщения о результатах ХЭПА при МРЖ в печень, при этом 2-летняя выживаемость пациентов не превышает 10% [25]. По данным нашего исследования, ХЭПА более эффективна: СПЖ больных составила 15,5 мес, а показатели 1-, 2-летней выживаемости — 55 и 18% соответственно.

Наши предварительные результаты свидетельствовали о большей эффективности ХИПА по сравнению с ХЭПА у пациентов с МРЖ в печень [2, 26]. Однако по мере накопления опыта выполнения процедур, оценки отдаленных результатов лечения эффективность этих методик представляется практически одинаковой: СПЖ умерших больных составила (14,6±1,5) мес при ХИПА и (15,5±3,3) — после ХЭПА ($p=0,01$). Таким образом, обе методики показали свою состоятельность, а их выбор зависит в первую очередь от варианта артериальной анатомии печени. Так, ХЭПА следует использовать при невозможности качественно провести ХИПА (наличие абберантных и замещающих печеночных артерий) [2,10].

Несомненным преимуществом чрескатетерной терапии является малая травматичность. Все вмешательства выполнялись под местной анестезией, без наркоза и лапаротомии. Летальности не было, а частота серьезных осложнений, потребовавших инвазивного лечения, составила 2%.

Перспективным представляется использование современных методик и химиопрепаратов [8, 16, 22]. Так, H.Ojama и соавт. [21], используя для ХИПА имплантированные системы порт-катетер, проводили регулярные повторные циклы через каждые 4 нед 5-фторурацилом и цисплатином, получили СПЖ, равное 19,2 мес. S.Varone и соавт. [8] опубликовали обнадеживающие результаты при использовании комбинации таксотера и оксалиплатина во второй линии системной химиотерапии МРЖ в печень. СПЖ составила 16 мес по сравнению с 6 мес в группе пациентов, получавших системную химиотерапию 5-фторурацилом и цисплатином. Интересным представляется использование этой схемы в регионарном лечении. Таким образом, учитывая данные литературы и собственные результаты, имеются определенные возможности в дальнейшем повышении эффективности рентгеноэндоваскулярных методик при определенном морфологическом типе поражения. Улучшения результатов лечения следует ожидать и по мере развития методов ранней диагностики опухолей, а также достижений онкофармакологии.

Вывод. Проведенное исследование свидетельствует о перспективности методов интервенционной радиологии в лечении МРЖ в печень.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гранов А.М., Таразов П.Г., Гранов Д.А. Интервенционная радиология в лечении первичного и метастатического рака печени // Вестн. рентгенол.—1998.—№ 2.—С. 25–31.
2. Гранов А.М., Давыдов М.И., Таразов П.Г. и др. Интервенционная радиология в онкологии (пути развития и технологии).—СПб.: Фолиант, 2007.—344 с.
3. Заедех А.А.Х. Роль хирургического и интервенционного радиологического методов в лечении неколоректальных метастазов печени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—СПб., 1999.—19 с.
4. Комов Д.В., Рошин Е.В., Гуртовая И.Б. Лекарственное лечение первичного и метастатического рака печени.—М.: Триада-Х, 2002.—170 с.
5. Напалков Н.П. Рак и демографический переход // Вопр. онкол.—2004.—№ 2.—С. 127–144.
6. Патютко Ю.И., Сагайдак И.В., Котельников А.Г. и др. Современные подходы к хирургическому лечению опухолей печени // Вопр. онкол.—1998.—№ 5.—С. 580–583.
7. Arai Y., Endo T., Sone Y. et al. Management of patients with unresectable liver metastases from colorectal and gastric cancer employing an implantable port system // Cancer Chemother. Pharmacol.—1992.—Vol. 31 (Suppl.)—P. 99–102.
8. Barone C., Basso M., Schinzari G. et al. Docetaxel and oxaliplatin combination in second-line treatment of patients with

- advanced gastric cancer // *Gastric Cancer*.— 2007.—Vol. 10, № 2.—P. 104–111.
9. Berney Y., Mentha G., Roth A., Morel P. Results of surgical resection of liver metastases from non-colorectal primaries // *Brit. J. Surg.*—1998.—Vol. 85, № 10.—P. 1423–1427.
 10. Breedis C., Young G. The blood supply of neoplasms in the liver // *Amer. J. Pathol.*—1954.—Vol. 30, № 5.—P. 969–977.
 11. Harrison L., Brennan M., Newman E. et al. Hepatic resection for noncolorectal, nonneuroendocrine metastases: A fifteen-year experience with ninety-six patients // *Surgery*.—1997.—Vol. 121, № 2.—P. 625–632.
 12. Kamat P.P., Gupta S., Ensor J.E. et al. Hepatic arterial embolization and chemoembolization in the management of patients with large-volume liver metastases // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*—2008.—Vol. 31, № 2.—P. 299–307.
 13. Kobayashi K., Gupta S., Trent J.C. et al. Hepatic artery chemoembolization for 110 gastrointestinal stromal tumors // *Cancer*.—2006.—Vol. 107, № 12.—P. 2833–2841.
 14. Kountouras J., Chatzopoulos D., Zavos N. et al. Locoregional immunochemotherapy in primary and metastatic liver disease: meta-analysis and review of literature // *Hepatogastroenterol.*—2003.—Vol. 50, № 41.—P. 1506–1510.
 15. Kumada T., Arai Y., Itoh K. et al. Phase II study of combined administration of 5-fluorouracil, epirubicin and mitomycin-C by hepatic artery infusion in patients with liver metastases of gastric cancer // *Oncology*.—1999.—Vol. 57, № 2.—P. 216–223.
 16. Lee K-W., Im S-Ah., Yun T. et al. Phase II trial of low-dose paclitaxel and cisplatin in patients with advanced gastric cancer // *Jpn. J. Clin. Oncol.*—2005.—Vol. 35, № 12.—P. 720–726.
 17. Linhares E., Monteiro M., Kesley R. et al. Major hepatectomy for isolated metastases from gastric adenocarcinoma // *HPB*.—2003.—Vol. 5, № 4.—P. 235–237.
 18. Miyazaki M., Itoh H., Nakagawa K. et al. Hepatic resection of liver metastases from gastric carcinoma // *Amer. J. Gastroenterol.*—1997.—Vol. 92, № 3.—P. 490–493.
 19. Ochiai T., Sasako M., Mizuno S. et al. Hepatic resection for metastatic tumours from gastric cancer: analysis of prognostic factors // *Br. J. Surg.*—1994.—Vol. 81, № 27.—P. 1175–1178.
 20. Okano K., Maeba T., Ishimura K. et al. Hepatic resection for metastatic tumors from gastric cancer // *Ann. Surgery*.—2002.—Vol. 235, № 1.—P. 86–91.
 21. Ojima H., Ootake S., Yokobori T. et al. Treatment of multiple liver metastases from gastric carcinoma // *World J. Surg. Oncol.*—2007.—Vol. 5, № 70.—P. 1–4.
 22. Ozkan K., Turkkan E., Ender K. et al. 5-fluorouracil, Epirubicin and Cisplatin in the treatment of metastatic gastric carcinoma: A retrospective analysis of 68 patients // *Ind. J. Cancer*.—2005.—Vol. 42, № 2.—P. 85–88.
 23. Shirabe K., Shimada M., Matsumata T. et al. Analysis of the prognostic factors for liver metastasis of gastric cancer after hepatic resection: a multi-institutional study of the indications for resection // *Hepatogastroenterology*.—2003.—Vol. 50, № 41.—P. 1560–1563.
 24. Shirabe K., Wakiyama S., Gion T. et al. Hepatic resection for treatment of liver metastases in gastric carcinoma: Review of literature // *HPB*.—2006.—Vol. 8, № 1.—P. 89–92.
 25. Sullivan K.L. Hepatic artery chemoembolization // *Hepatogastroenterol.*—2002.—Vol. 49, № 43.—P. 79–86.
 26. Tarazov P.G. Transcatheter therapy of gastric cancer metastatic to the liver: Preliminary results // *J. Gastroenterol.*—2000.—Vol. 35, № 12.—P. 949–950.

Поступила в редакцию 23.04.2008 г.

I.Sh. Gasanov, A.A. Polikarpov, P.G. Tarazov,
D.A. Granov, M.I. Generalov

RENTGENOENDOVASCULAR INTERVENTIONS INTO TREATMENT OF PATIENTS WITH UNRESECTABLE METASTASES OF GASTRIC CANCER INTO THE LIVER

In the period from 1992 through 2006 transcatheter therapy was carried out in 46 patients with unresectable metastases of gastric cancer (MGC) into the liver. Repeated cycles of chemoinfusions in the hepatic artery (CIHA) with 5-fluorouracil, doxorubicine, mitomicine C and carboplatin were made to 35 patients. Chemoembolization of hepatic arteries (CEHA) using the same cytostatics and oil contrast agent was made to 11 patients. After CIHA a partial response to treatment and stabilization of the tumor growth was noted in 14 (40%) patients, progressing metastases in 21 (60%) patients. Mean survival period of 32 dead was 14.6 ± 1.5 month and the indices of 1-, 2- and 3 years survival were 46, 15 and 5 % respectively. After CEHA a partial response and stabilization of the tumor growth were noted in 7 (63%) patients and in the rest 4 patients (37%) there was progressing. The mean survival period of 9 dead patients was 15.5 ± 3.3 months; the indices of 1-, 2- and 3 years survival were 55, 18 and 10 % respectively ($p_{CINA-CEHA} > 0.01$). The methods of interventional radiology are thought to be perspective for treatment of unresectable metastases into the liver.