

ОНКОЛОГИЯ

УДК 616-08-059

*Е. В. Черноглазова, Г. В. Вышинская, С. Л. Гуторов,
И. В. Сагайдак, Я. В. Вишневская*

РОЛЬ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ С ИЗОЛИРОВАННЫМИ МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНИ

Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Среди больных с первично диагностированным колоректальным раком 25% имеют метастазы в печени. У половины радикально оперированных больных в разные сроки после операции возникают метастазы, при этом изолированные метастазы в печени диагностируются у 20 — 30% больных [3].

В терапии больных с метастазами колоректального рака в печени используются различные методы лечения, включающие оперативные вмешательства, системную и регионарную химиотерапию, интервенционные радиологические процедуры [1–5]. Показано, что агрессивная хирургическая тактика при операбельных метастазах улучшает результаты лечения. Так, радикально выполненная резекция печени позволяет повысить 5-летнюю выживаемость с 5% (без операции) — до 25%, а по данным некоторых исследований — до 40% [4, 5].

Современная химиотерапия с включением иринотекана, оксалиплатина, ралтитрекседа, 5-фторурацила и его пероральных аналогов демонстрирует высокие непосредственные результаты. Частота объективного ответа варьирует от 50 до 79%. При использовании интенсивного режима химиотерапии (иринотекан + оксалиплатин и 5-фторурацил) удается повысить уровень резектабельности метастазов в печени до 26%. У больных, подвергшихся резекции метастазов после неоадъювантной химиотерапии, общая выживаемость составила более 3 лет (36,8 мес); [6]. Ряд исследований продемонстрировали, что непосредственный объективный эффект на химиотерапию является благоприятным фактором прогноза [7].

Однако, роль химиотерапии в комплексном лечении изначально резектабельных метастазов в печени колоректального рака не полностью определена и до настоящего времени нет четких рекомендаций по лечению таких больных. Опубликованы результаты рандомизированного многоцентрового исследования ЕРОС (EORTC 40983), включившего 364 пациентов с операбельными метастазами в печени колоректального рака.

Больные получали только хирургическое лечение или 6 курсов химиотерапии FOLFOX-4 до и 6 курсов — после операции. В работе было достоверно показано, что проведение периоперационной химиотерапии увеличило 3-летнюю безрецидивную выживаемость больных на 9,2% и снизило риск рецидива на 27% в сравнении с хирургическим лечением ($p = 0,025$) [8].

R. Adam et al. [7] детально оценил влияние эффективности неoadъювантной химиотерапии резектабельных метастазов колоректального рака в печени на прогноз. Все больные получали одинаковый режим химиотерапии (5-фторурацил/ лейковорин + оксалиплатин или иринотекан) с последующей радикальной резекцией метастазов. Пятилетняя выживаемость у больных, имевших лечебный эффект на фоне неoadъювантной химиотерапии, составила 37%; в случаях отсутствия эффекта — достоверно ниже — 8%. Кроме того, был определен ряд факторов негативного прогноза: наличие более трех метастазов, при максимальном их размере более 10 см и уровне маркера СА19-9 более 100 ЕД/л. В свою очередь, при отсутствии этих факторов 5-летняя выживаемость составила 59%, при наличии одного фактора — 30%, двух — 7%, трех — 0% [7].

С учетом доказанной высокой эффективности современных режимов химиотерапии метастазов колоректального рака оправданным является изучение их эффективности и безопасности в предоперационных режимах.

Материал и методы. *Характеристика больных.* В период с августа 2007 г. по август 2009 г. в исследование включено 33 больных (12 мужчин и 21 женщина), средний возраст 58,5 лет, имевших измеряемые и потенциально резектабельные метастазы колоректального рака только в печени. У 15 (45,5%) пациентов метастазы в печени были выявлены после резекции кишки в сроки от 2 до 15 месяцев, в среднем через 22,8 месяцев. У 18 (54,5%) больных был диагностирован первично метастатический процесс, и в плане комбинированного лечения на первом этапе было выполнено удаление первичной опухоли. Все пациенты ранее не получали лечения по поводу метастазов. Допускалось проведение адъювантной химиотерапии, при условии ее завершения не ранее чем за 6 месяцев до выявления метастазов. До начала лечения все больные имели удовлетворительное состояние (ECOG 0–1), нормальные показатели функции кроветворения, печени и почек, отсутствовала серьезная сопутствующая патология. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика больных ($n = 33$)

Показатель	n, (%)
Мужчины : Женщины	12 : 21
Средний возраст, лет	58,5 (36–77)
Стадия болезни:	
$T_{3-4}N_0M_0$	9 (27,3)
$T_{3-4}N_+M_0$	6 (18,2)
$T_{любое}N_{любое}M_+$	18 (54,5)
Локализация первичной опухоли:	
прямая кишка	13 (39,4)
сигмовидная кишка	11 (33,3)
ободочная кишка	8 (24,3)
слепая кишка	1 (3,0)

Показатель	n, (%)
Локализация метастазов в печени:	
обе доли	19 (57,6)
правая доля	10 (30,3)
левая доля	4 (12,1)
Число метастазов в печени:	
≤ 4	18 (54,5)
> 5	15 (45,5)
РЭА, нг/мл (до химиотерапии):	
≤ 100	15 (45,5)
> 100	11 (33,3)
не оценено	7 (21,2)
СА 19,9, МЕ/мл (до химиотерапии):	
≤ 200	15 (45,4)
> 200	9 (27,3)
не оценено	9 (27,3)

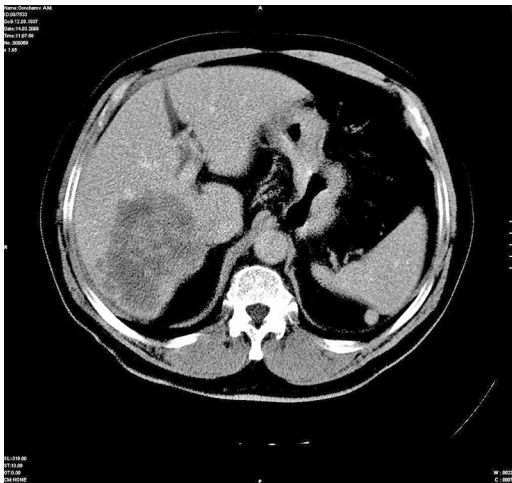
Режимы предоперационной химиотерапии. Всем пациентам проводилась химиотерапия оксалиплатином и фторпиримидинами по одному из приведенных режимов:

- «CAPOX»: оксалиплатин (60 мг/м²), внутривенно капельно, дни 1 и 8; капецитабин (2000 мг/м²/сутки), внутрь, дни 1–14. Начало очередного курса на 22 день.
- «XELOX»: оксалиплатин (130 мг/м²), внутривенно капельно, день 1; капецитабин (2000 мг/м²/сутки), внутрь, дни 1–14. Начало очередного курса на 22 день.
- «FOLFOX-6»: оксалиплатин (100 мг/м²), внутривенно, день 1; лейковорин (200 мг/м²), внутривенно капельно, день 1; 5-фторурацил (400 мг/м²), внутривенно струйно, день 1; 5-фторурацил (2400 мг/м²), внутривенно, 46-часовая инфузия, день 1. Начало очередного курса на 14 день.

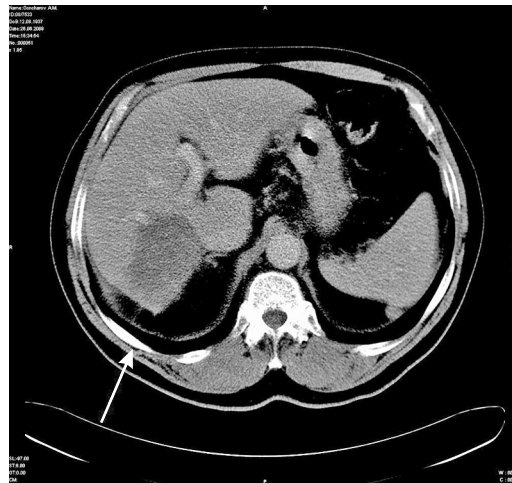
После завершения предоперационной химиотерапии 32 пациентам выполнена резекция печени различного объема. Тактика послеоперационного ведения разрабатывалась индивидуально в зависимости от первичной распространенности болезни, непосредственного ответа на химиотерапию, степени выраженности лекарственного патоморфоза. Эффект химиотерапии оценивался с помощью компьютерной томографии, по стандартным критериям RECIST [9].

Результаты и обсуждение. В предоперационном периоде пациентам было проведено от 2 до 8 курсов химиотерапии. 29 (87,9%) больных получили 136 курсов «CAPOX» или «XELOX», в среднем — 4,7. У четверых (12,1%) больных проведен 21 курс химиотерапии в режиме «FOLFOX-6», в среднем — 5,25.

Общая эффективность лечения составила 57,6%. Полный ответ был достигнут у двоих (6,1%) больных; у 17 (51,5%) — частичный эффект. Компьютерные томограммы представлены на рис. 1. Стабилизация зафиксирована у 11 (33,3%) больных, причем у 10 (90,9%) отмечалось уменьшение размеров очагов в печени, в среднем на 19,2% (9,6–26,7%). На фоне проводимой химиотерапии у трех (9,1%) пациентов было установле-



До начала химиотерапии (март 2008 г.)



После 4 курсов химиотерапии (июнь 2008 г.)

Рис. 1. Компьютерная томография больного А. М. Г. до лечения и после 4 курсов химиотерапии, при которой установлен частичный эффект (уменьшение размеров метастаза на 44,44%)

но прогрессирование болезни в виде роста метастазов на 21–24%. Эти больные были прооперированы после 2–3 курсов химиотерапии. У четырех пациентов, получивших химиотерапию с включением бевацизумаба, отмечена положительная динамика: в трех случаях — частичная регрессия, в одном случае — стабилизация. У 19 больных, имевших метастазы в обеих долях печени, был достигнут объективный эффект.

У 27 больных изучили корреляцию между эффективностью лечения и динамикой уровней маркеров крови РЭА и СА 19.9. Снижение РЭА отмечалось в 18 (66,7%) случаях; причем в 14 из них — более чем на 75% от исходного значения. Все эти больные имели полный или частичный лечебный эффект. Прогрессирование болезни у троих пациентов сопровождалось ростом уровня ракового эмбрионального антигена. Снижение СА 19.9 наблюдалось у 13 (48,1%) больных. При этом у девяти из них уровень маркера нормализовался, что коррелировало с выраженным ответом опухоли на проводимую химиотерапию в виде частичного или полного ответа.

Побочные эффекты оценены у 29 (87,9%) больных, получивших 140 курсов лечения. Отмечена удовлетворительная переносимость лечения, нежелательные явления в большинстве случаев не превышали I–II степень. Только 7 курсов (5,9%) химиотерапии, проведенных у пятерых больных, сопровождались побочными явлениями III степени. Наиболее клинически значимыми осложнениями были нейтропения и диарея.

Данные о побочных эффектах лечения представлены в табл. 2.

В целом, режимы «CAPOX» и «XELOX» отличались хорошей переносимостью. Интервал между курсами на срок 7–10 дней был увеличен у 9 больных на 15 курсах из-за нейтропении II–III степени, диареи III степени, аденовирусной инфекции и социальных причин.

У четырех больных, получивших химиотерапию «FOLFOX-6», оценены побочные эффекты всех 21 курса. Наиболее клинически значимыми осложнениями были нейтропения II–IV степеней (на 3 курса, 3 больных) и тромбоцитопения II степени на одном курсе.

Таблица 2. Побочные явления химиотерапии «CAPOX» и «XELOX» (119 курсов)

Осложнение/степень	I–II (%)	III (%)
Анемия	18 (15,1)	–
Лейкопения	15 (12,6)	–
Нейтропения	17 (14,3)	3 (2,5)
Тромбоцитопения	46 (38,7)	–
Повышение АЛТ/АСТ	16 (13,4)	–
Гипербилирубинемия	11 (9,3)	–
Тошнота	42 (35,3)	–
Снижение аппетита	23 (19,3)	–
Диарея	18 (15,2)	1 (0,8)
Боли в животе	3 (2,5)	1 (0,8)
Астения	36 (30,2)	2 (1,7)
Сенсорная нейропатия	53 (44,5)	–
Ладонно-подошвенный синдром	4 (3,4)	–

На следующем этапе 32 больным выполнена радикальная операция, ее объем определялся исходным метастатическим поражением печени. Чаще других выполнялась стандартная гемигепатэктомия — в 15 из 32 (46,9%) случаях. Двенадцати (37,5%) пациентам проведена расширенная гемигепатэктомия, включавшая удаление доли и прилежащих сегментов печени. Из них в одном случае в связи с обширной распространенностью процесса применялась радиочастотная термоабляция; во втором случае — криодеструкция очага в печени; в третьем — до расширенной гемигепатэктомии выполнена успешная эмболизация правых ветвей воротной вены. У пятирех (15,6%) больных радикальная резекция ограничилась удалением одного — трех сегментов печени. Характеристика хирургического этапа представлена в табл. 3.

Таблица 3. Характеристика хирургического этапа лечения

Показатель	n, (%)	
Операция (n =32):		
1) сегментэктомия	5 (15,6)	
2) гемигепатэктомия	15 (46,9)	
• правосторонняя		11
• левосторонняя		4
3) расширенная гемигепатэктомия	12 (37,5)	
• правосторонняя		9
• левосторонняя		3
Послеоперационные осложнения*:		
1) без осложнений	17 (58,6)	
2) желчеистечение	6 (20,7)	
3) гнойные осложнения	3 (10,4)	
4) печеночная недостаточность	2 (6,9)	
5) аритмия	1 (3,4)	

* — оценены у 29 больных.

У 32 больных проведено морфологическое исследование операционного материала. Ни в одном случае в крае резекции печени опухолевых клеток не обнаружено. Выявлены признаки лекарственного патоморфоза I степени — в семи случаях; II степени — в двенадцати случаях; III степени — в восьми и IV степени — в трех (рис. 2). У двух больных с прогрессированием болезни на фоне химиотерапии в операционном материале признаков лечебного патоморфоза не обнаружено. Дополнительное изучение ткани печени вокруг метастазов проведено в 20 случаях. В пяти из них отмечены минимальные признаки жировой дистрофии и гепатоза. Только в двух случаях эти изменения были умеренно выраженными (рис. 3).

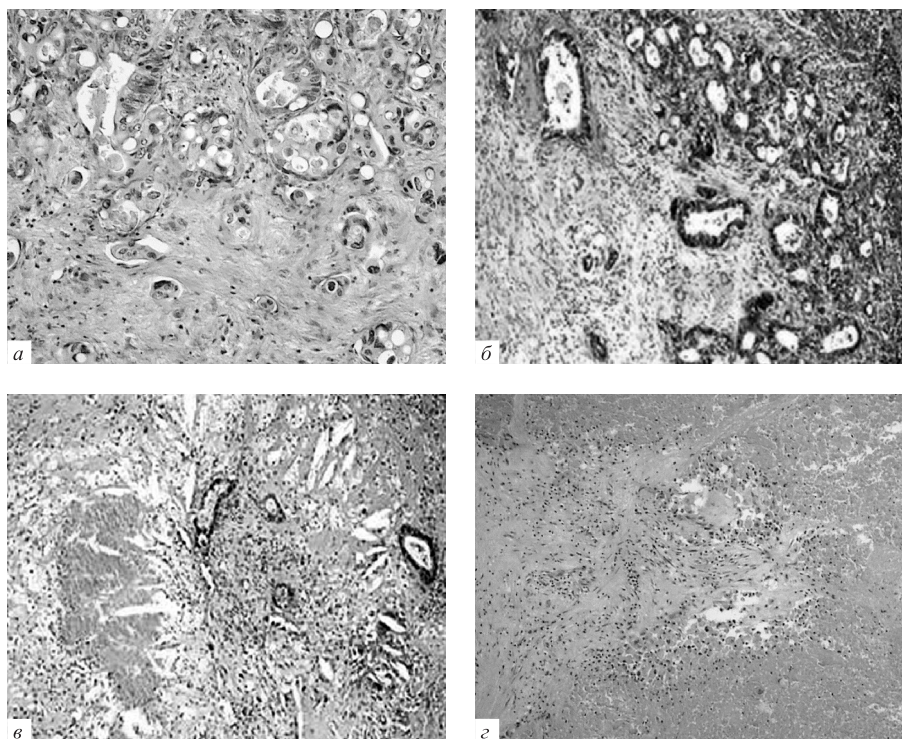


Рис. 2. Лечебный патоморфоз в метастазах аденокарциномы толстой кишки в печени:
а — I степень лечебного патоморфоза, г-э, х10; *б* — II степень лечебного патоморфоза, г-э, х20;
в — III степень лечебного патоморфоза, г-э, х20; *г* — IV степень лечебного патоморфоза, г-э, х5.

У большинства пациентов послеоперационный период протекал гладко и не сопровождался какими-либо осложнениями в 17 (58,6%) случаях. Среди осложнений отмечались желчеистечение — в шести (20,7%) случаях; гнойные осложнения — у трех (10,4%) больных; печеночная недостаточность — в двух (6,9%) случаях; у одного больного развилась аритмия по типу желудочковой бигеминии. Послеоперационная смертность не отмечалась.

Профилактическая химиотерапия была проведена всем пациентам. Режим послеоперационной химиотерапии определялся индивидуально, учитывая лечебный эффект

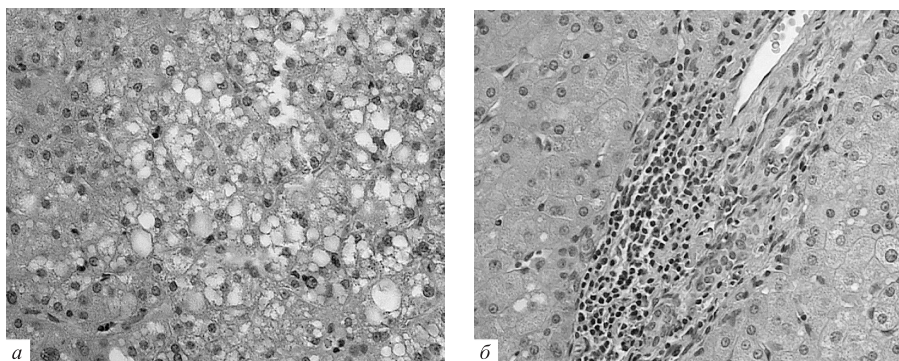


Рис. 3. Морфологические изменения в ткани печени вокруг метастазов (вне опухоли) после неoadъювантной химиотерапии:
а — Жировая дистрофия печени, г-э, х10; б — Периваскулярная и перипортальная лимфоцитарная инфильтрация, г-э, х10.

и морфологические характеристики метастазов в печени. Большинство больных получило химиотерапию после операции в прежнем режиме. У двух пациентов лечение было изменено, учитывая прогрессирование на фоне предоперационной химиотерапии и отсутствие признаков лекарственного патоморфоза в опухоли.

К настоящему моменту 32 пациента прослежены в течение 4–22,8 месяцев, при среднем времени наблюдения 12,2 и медиане наблюдения — 10,5 месяцев. У восьми пациентов установлено прогрессирование, которое стало причиной смерти одного больного через 4 месяца после расширенной гемигепатэктомии. Остальные пациенты живы. Одногодичная выживаемость без прогрессирования болезни составила 84,3%; $n = 19$.

Преимущества предоперационной химиотерапии у больных с потенциально резектабельными метастазами колоректального рака заключаются в определении чувствительности опухоли к цитостатикам *in vivo*, элиминации микрометастазов и уменьшении опухолевой массы с возможностью выполнения радикальной операции при меньшем объеме хирургического вмешательства. Возражение против предоперационной химиотерапии заключается в возможности токсического повреждения ткани печени в виде сосудистых изменений, перисинусоидальных фиброзов, вено-окклюзионной болезни и жировых гепатитов, что увеличивает риск операции и нарушает нормальное функционирование оставшейся части печени. В данной работе было показано, что у больных с изолированными, потенциально резектабельными метастазами колоректального рака в печени, предоперационная химиотерапия с включением оксалиплатина и фторпиримидинов является высоко эффективной и хорошо переносимой. Проведение 4–6 курсов химиотерапии перед операцией не увеличивает частоту хирургических осложнений. Послеоперационной смертности не отмечалось. При морфологическом изучении ткани печени вокруг метастазов только в двух случаях отмечены умеренно-выраженные признаки жировой дистрофии и гепатоза. Одногодичная выживаемость без прогрессирования болезни в нашем исследовании составила 84,3%. По литературным данным однолетняя выживаемость без прогрессирования болезни у пациентов с хирургическим лечением не превышает 65,6%, что делает обоснованным дальнейшее изучение неoadъювантной химиотерапии в комбинированном лечении больных с метастазами колоректального рака в печени.

Литература

1. Патютко Ю. И., Пылев А. Л., Сагайдак И. В., Поляков А. Н. с соавт. Хирургическое и комбинированное лечение больных с поражением печени и регионарных лимфатических узлов метастазами колоректального рака // Хирургия. 2010. № 7. С. 49–54.
2. Патютко Ю. И., Пылев А. Л., Сагайдак И. В., Котельников А. Г. с соавт. Современные подходы к лечению метастазов колоректального рака в печени // Вестн. хирургич. гастроэнтерол. 2008. № 4. С. 14–28.
3. Rubbia-Brandt L. et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer // Ann Oncol. 2004. Vol. 15. P. 460–466.
4. Adson M. A., van Heerden J. A., Adson M. H. et al. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer // Arch Surg. 1984. Vol. 119. P. 647–651.
5. Van Cutsem E. et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases // Eur. J. Cancer. 2006. Vol. 42. P. 2212–2221.
6. Masi G., Cupini S., Marcucci L. et al. Treatment with 5-fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin and irinotecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer // Ann Surg. Oncol. 2006. Vol. 13. P. 58–65.
7. Adam R., Pascal G., Castaing D. et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? // Ann Surg. 2004. Dec. Vol. 240 (6). P. 1052–1061.
8. 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 randomised controlled trial // The Lancet. 2008. March. Vol. 22, N 371 (9617). P. 1007–1016.
9. Therasse P., Arbuck S. G., Eisenhauer E. A., Wanders J., Kaplan R. S., Rubinstein L. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada // J. Natl. Cancer. Inst. 2000. Vol. 92 (3). P. 205–216.

Статья поступила в редакцию 10 февраля 2011 г.