[Перейти в содержание Вестника РНЦРР МЗ РФ N12](#)

Текущий раздел: **Онкология**

Роль регионарной внутриартериальной химиотерапии в лечении больных с метастазами колоректального рака в печень.

Чхиквадзе В.Д., Гребенкин Е.Н., Станоевич У.С., Елтышев Н.А., Дехисси Е.И.

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздравсоцразвития РФ, г.Москва.

Адрес документа для ссылки: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v12/papers/greb_v12.htm

Статья опубликована: 25 октября 2012 года

Контактная информация:

Рабочий адрес: 117997, ГПС-7, Москва, ул. Профсоюзная, 86. ФГБУ «РНЦРР»

Чхиквадзе Владимир Давидович, профессор, д. м. н., главный научный сотрудник хирургического отдела ФГБУ «РНЦРР», тел. 8(495) 333-91-20.

Гребенкин Егор Николаевич, аспирант хирургического отдела ФГБУ «РНЦРР»

Станоевич Углеша Спасоевич, к. м. н., старший научный сотрудник хирургического отдела, тел. 8(495) 333-91-20.

Елтышев Николай Александрович, к.м.н., заведующий хирургическим отделением, тел.8(495) 333-91-20.

Дехисси Екатерина Игоревна, клинический ординатор ФГБУ «РНЦРР», тел. 8(495) 333-91-20.

Контактное лицо: Гребенкин Егор Николаевич, тел. 8-985-295-01-88. E-mail genbytu@mail.ru

Резюме

Цель работы: Изучение роль регионарной внутриартериальной химиотерапии в лечении больных с метастазами колоректального рака в печень.

Материалы и методы: При изучении частоты ответов на химиотерапию, в группу регионарной внутриартериальной химиотерапии были отнесены 49 в группе системной химиотерапии - 51 пациент. Отдаленная выживаемость в группе регионарной

внутриартериальной химиотерапии изучалась у 28 пациентов, в группе системной химиотерапии у 25 пациентов.

Полученные результаты: Частота положительных ответов на первую линию химиотерапии значительно выше была в группе регионарной внутриартериальной химиотерапии, а частота внутривнепеченочного прогрессирования, существенно ниже. Частота внепеченочного прогрессирования в исследуемых группах не различалась. Показатели отдаленной выживаемости в группе сочетанной химиотерапии достоверно не отличались от показателей выживаемости в группе системной химиотерапии.

Выводы: Несмотря на то, что регионарная химиотерапия позволяет получить большее число положительных ответов на лечение, добавление ее к стандартной системной химиотерапии достоверно не улучшает показатели отдаленной выживаемости.

Ключевые слова: Колоректальный рак, метастазы печени, регионарная химиотерапия, внутриартериальная химиотерапия.

The role of regional intra-arterial chemotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer to the liver.

Chkhikvadze Vladimir Davidovich, Grebenkin Egor Nikolaevich, Stanoevich Uglesha Spasoevich, Eltyshev Nikolai Alexandrovich, Dehissi Ekaterina Igorevna.

Federal State Budget Establishment Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR) of Ministry of Health and Social Development of Russian Federation.

Summary

Objective: To study the role of regional intra-arterial chemotherapy in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer to the liver.

Materials and methods: In the study of the frequency of responses to chemotherapy, 49 patients were included in the group of regional intra-arterial chemotherapy, 51 patients were classified in the group of systemic chemotherapy. Long-term survival in the group of regional intra-arterial chemotherapy was studied in 28 patients, whereas in the group of systemic chemotherapy this effect was estimated in 25 patients.

Results: The frequency of positive responses to the first line of chemotherapy was significantly higher in the group of regional intra-arterial chemotherapy, and the frequency of intrahepatic progression was significantly lower. The frequency of extrahepatic progression in the treatment groups did not differ. Indicators of long survival in the group of combined chemotherapy were not significantly different from survival in the group of systemic chemotherapy.

Conclusions: Despite the fact that regional chemotherapy provides a greater number of positive responses to treatment, adding it to standard systemic chemotherapy did not significantly improve the long survival.

Keywords: Colorectal cancer metastases of the liver, regional chemotherapy, intraarterial chemotherapy.

Оглавление:

Введение

Цель исследования

Материалы и методы

Результаты и обсуждение

Выводы

Список литературы

Введение

Рак толстой кишки является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей. Около 850000 человек в мире и 58000 человек в России ежегодно заболевают колоректальным раком (КРР), у половины больных развивается синхронное и метакронное поражение печени [1,3,6,16,17,24]. Печень остается единственным пораженным органом в 75% случаев [17].

По данным многочисленных исследований наилучшие показатели выживаемости достигаются при проведении комбинированного лечения, включающего хирургическое удаление очагов в печени и проведение адьювантной химиотерапии (5-летняя выживаемость 25-50%) [7,14,21]. Однако хирургическое лечение возможно лишь у 20 -25% больных [18], поэтому в лечении КРР, осложненного метастатическим поражением печени, большое внимание уделяется лекарственной противоопухолевой терапии.

Существует два основных способа введения химиопрепаратов: системное и регионарное. Кроме того, возможно сочетание системного и регионарного введения. Регионарную химиотерапию возможно проводить внутриаартериально и внутривенно. При метастазах печени наиболее часто применяется внутриаартериальное введение, так как несмотря на то, что метастазы имеют смешанную васкуляризацию, приоритет введения препаратов в ветви собственной печеночной артерии обусловлен тем, что кровоснабжение метастатических опухолей более 3-х мм диаметром на 95% является артериальным [4, 15].

При химиоинфузии в печеночную артерию (ХИПА) концентрация цитостатиков в печени и, особенно, в метастазах в 10–100 раз выше, чем при внутривенной инфузии [2,4].

ХИПА может быть использована самостоятельно, при неоперабельных метастазах – как альтернатива системной химиотерапии, или в сочетании с ней [9,10,13,23]. Кроме того, имеются исследования, доказывающие эффективность ХИПА в неоадьювантном режиме перед выполнением резекции печени, или радиочастотной абляции (РЧА) [5,8,11,12,19,22,25].

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Цель исследования

Целью нашего исследования являлось сравнение частоты ответов на системную и регионарную химиотерапию при метастазах КРР в печень. Кроме того, в исследовании оценивалась эффективность сочетанной химиотерапии (сочетание системного и регионарного введения химиопрепаратов) по сравнению с эффективностью только системной химиотерапии.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Материалы и методы

Оценка эффективности регионарной и системной химиотерапии проводилась при помощи шкалы RECIST по результатам контрольного обследования после каждых 2-х курсов химиотерапии.

Выделено 2 группы пациентов: к 1-й группе было отнесено 49 пациентов, получающих ХИПА, ко 2-й группе отнесен 51 пациент, получающий системную ПХТ. Сравнивались ответы на первую линию химиотерапии. Учитывая тот факт, что по данным литературы на фоне регионарной химиотерапии значительно чаще наблюдается внепеченочное прогрессирование, больные с внутри- и внепеченочным прогрессированием выделены в разные группы. При анализе отдаленной выживаемости в группе системной химиотерапии результаты лечения проанализированы у 25 пациентов. В группу сочетанной химиотерапии (сочетание системного и регионарного введения химиопрепаратов) было отнесено 28 пациентов. У 69.4% пациентов применялся режим FOLFOX, у 39.6% режим FOLFIRI.

Достоверность различий в нашем исследовании определялась с помощью доверительного коэффициента t (критерий Стьюдента). Различия считались статистически достоверными при $t > 2,0$, т.е. с уровнем значимости $p < 0,05$. Оценку функции выживаемости проводили по

методу Каплана-Мейера при ежемесячном анализе смертности наблюдаемых пациентов. Сравнение выживаемости в клинических группах осуществляли с помощью следующих непараметрических критериев: обобщенного Геханом критерия Вилкоксона, критерия Кокса-Ментела, F-критерия Кокса, а также обобщенного Пето критерия Вилкоксона.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Результаты лечения и их обсуждение

Специфических для ХИПА побочных эффектов (химический холецистит, гастрит, дуоденит, склеротические изменения желчевыводящих путей, кровотечения) в исследовании отмечено не было. Учитывая ретроспективный характер исследования, сравнение выраженности неспецифической токсичности (цитопения, гастроинтестинальная токсичность, нейротоксичность, эметогенность) не проводилось.

Табл. 1. Сравнение частоты ответов на химиотерапию, в группах с системным и регионарным введением

Ответ	Регионарная внутриартериальная химиотерапия		Системная химиотерапия	
	n	%	n	%
Полный	0		0	
Частичный	22	45.8%	14	27.4%
Стабилизация	17	35.4%	14	27.4%
Внутрипеченочное прогрессирование	6	12.5%	19	37.3%
Внепеченочное прогрессирование	4	8.3%	4	7.8%
Всего	49		51	

1. Ни в одной группе полных ответов на химиотерапию получено не было.
2. Частичный ответ на химиотерапию значительно чаще наблюдался в группе ХИПА (45.8% в группе ХИПА, против 27.4% в группе системной химиотерапии), $p=0.01$.
3. Стабилизация процесса несколько чаще наблюдалась в группе ХИПА (35.4% в группе ХИПА, против 27.4% в группе системной химиотерапии), $p=0.04$.
4. Внутрипеченочное прогрессирование значительно чаще наблюдалось в группе с системной химиотерапией (37.3% в группе системной химиотерапии, против 12.5% в группе ХИПА), $p=0.02$.

5. Внепеченочное прогрессирование наблюдалось одинаково часто в обеих группах пациентов (8.3% в группе ХИПА, против 7.8% в группе системной химиотерапии), $p=0,7$.

Таким образом, по данным нашего исследования, регионарная внутриартериальная химиотерапия позволяет получить значительно большее число положительных ответов, не повышая риск внепеченочного прогрессирования заболевания. Системная химиотерапия, в свою очередь, наравне с меньшим числом положительных ответов, значительно чаще сопровождается внутривнутрипеченочным прогрессированием заболевания.

В 4-х наблюдениях регионарная химиотерапия проводилась через порт-систему, интраоперационно установленную в печеночную артерию. В послеоперационном периоде у одного больного развилось нагноение раны в области подкожного кармана, которое разрешилось при консервативном лечении. Рана в этой области зажила вторичным натяжением, порт-система функционирует.

Из 4-х больных, перенесших вышеописанную процедуру, в одном случае в течение первых 6 месяцев лечения наступила генерализация процесса, больной погиб в течение года. В 2-х случаях отмечался частичный ответ, больные получают лечение по настоящее время (в течение 18 и 20 мес.). В 1-м случае после 2-х курсов ХИПА отмечалась стабилизация процесса, однако из-за выраженной сопутствующей патологии, проведение химиотерапии пришлось прекратить (проведено 5 курсов), в настоящее время больной получает симптоматическую терапию (наблюдается уже 17 мес.). Через установленную подобным образом порт-систему проведен 21 курс регионарной химиотерапии, в среднем 5.3 ± 2.1 курс на одного пациента.

Таким образом, регионарная и системная химиотерапия являются неотъемлемым компонентом комбинированного лечения больных с метастазами колоректального рака в печень. Регионарная химиотерапия позволяет получить значительно большее число положительных ответов на химиотерапию, не увеличивая при этом риск генерализации процесса. Интраоперационная катетеризация печеночной артерии является перспективным и безопасным методом, позволяющим длительное время проводить селективную внутриартериальную химиотерапию.

При анализе отдаленной выживаемости в группу сочетанной химиотерапии было выделено 27 пациентов, которым проводилась только системная и регионарная химиотерапия с масляной химиоэмболизацией без хирургического или абляционного этапа лечения. В группу системной химиотерапии было выделено 25 пациентов, получавших только системную химиотерапию.

Максимальное время наблюдения в группе сочетанной химиотерапии составило 25 месяцев, в группе системной химиотерапии – 30 месяцев. Медиана выживаемости в группе сочетанной химиотерапии оказалась выше, чем в группе системной химиотерапии (20.3 против 17.6 месяцев), однако разница в показателях выживаемости между группами недостоверна (Табл. 2). Большинство больных в исследовании прожили свыше 12 месяцев. Смертность в обеих группах увеличивалась с 14 месяцев наблюдения.

Табл. 2. Показатели выживаемости в группе больных с системной и регионарной химиотерапией

Группа	Общая выживаемость				Медиана выживаемости месяцев	р
	12 месяцев	18 месяцев	24 месяца	30 месяцев		
Сочетанная ПХТ	100%	59.3%	7.4%	0%	20.3	0.3
Системная ПХТ	88%	44%	12%	4%	17.6	

Данные результаты показывают, что применение регионарной химиотерапии, в качестве самостоятельного метода лечения, не приводят к улучшению показателей выживаемости больных.

Был проведен анализ факторов, влияющих на показатели выживаемости. Так как показатели выживаемости в группе с системной и сочетанной химиотерапией достоверно не различались, для проведения факторного анализа данные группы были объединены (Табл. 3).

Табл. 3. Влияние отдельных факторов на показатели выживаемости у больных в группе химиотерапевтического лечения

Фактор	п	%	Медиана месяцев	р	
Аденокарцинома	Низкодиффер.	15	28.8%	17.6	0.1
	Умереннодиффер.	27	51.9%	20.2	
	Высокодиффер.	10	19.2%	22.1	

Срок выявления метастазов	Синхронно	29	55.8%	17.1	0.05
	До года	10	19.2%	18.2	
	После года	13	25%	20.8	
Количество очагов печени	Солидарный	3	5.8%	21.5	0.3
	Единичные (2-3)	8	15.4%	20.5	
	Множественные (4 и более)	41	78.8%	18.1	
Размер наибольшего очага	До 3-х см	12	23.1%	20.3	0.1
	3-5 см	20	38.5%	20.5	
	Более 5 см	20	38.5%	17.8	
Уровень РЭА	Норма	12	21.1%	23.1	0.05
	До 100 нг/мл	21	40.4%	20.3	
	Свыше 100 нг/мл	19	36.5%	17.4	

Значимыми факторами, влияющими на прогноз заболевания, являются срок выявления метастазов и уровень РЭА. При синхронном выявлении метастазов прогноз заболевания хуже, чем при последующем прогрессировании. Высокий (выше 100 нг/мл) уровень РЭА, также ухудшает прогноз заболевания.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Выводы

Исходя из полученных результатов лечения больных в данных группах, можно сделать следующие выводы:

1. Проведение регионарной внутриартериальной химиотерапии позволяет получить большее число положительных ответов на химиотерапию, не повышая при этом риска генерализации процесса.
2. По материалам исследования, проведение сочетанной химиотерапии не позволяет достоверно улучшить показатели выживаемости, по сравнению с только системной химиотерапией.
3. Неблагоприятными факторами, оказывающими влияние на показатели выживаемости, являются срок обнаружения метастазов печени и уровень РЭА. Такие факторы как количество, размер очагов печени, дифференцировка первичной опухоли, по результатам нашего исследования, отдельного влияния на прогноз заболевания не оказывают.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Список литературы:

1. *Базин И.С., Гарин А.М., Жарков С.А., Нариманов М.Н.* Рак толстой кишки состояние проблемы // Российский медицинский журнал. 2003. Т 11. №11. С. 674-679.
2. *Гранов А. М., Давыдов М. И.* Интервенционная радиология в хирургии (пути развития и технологии). // СПб: «Фолиант». 2007. С 26 – 34.
3. *Давыдов М.И., Аксель Е.М.* Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005г // Вестник ГУ РОНЦ им.Герцена. 2007. Т. 18.№ 2. С 46-50.
4. *Комов Д. В., Роцин Е. В.* Лекарственное лечение первичного и метастатического рака печени // Москва: «Триада-Х». 2002. С 104-105.
5. *Мамонтов К. Г., Лазарев А. Ф.* Обширные резекции печени с предоперационной внутриартериальной химиотерапией в лечении метастазов колоректального рака. // Сибирский онкологический журнал. 2009. №1. Приложение №2. С. 130 - 132.
6. *Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году под редакцией В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой // Москва: МНИОНИ им Герцена. 2011, С 32-38
7. *Abdalla EK.* Resection of colorectal liver metastases // J Gastrointest Surg. 2011. V 15. №3. P. 416-419.
8. *Adam R.* Chemotherapy and surgery: new perspectives on the treatment of unresectable liver metastases. // Ann Oncol. 2003. N14. P. 13 -16.
9. *Allen PJ, Nissan A., Picon AI. et al.* Technical complications and durability of hepatic artery infusion pumps for unresectable colorectal liver metastases: an institutional experience of 544 consecutive cases. // J Am Coll Surg. 2005. V.201. N.1. P. 57 – 65.
10. *Ammori JB., Kemeny NE.* Regional hepatic chemotherapies in treatment of colorectal cancer metastases to the liver // Semin Oncol. 2010. V. 37. N.2. P.139 – 148.
11. *Arnold D., Stöltzing O., Timm S. et al.* Resectable colorectal liver metastases: pro neoadjuvant therapy - contra neoadjuvant therapy. 2010. V.48.N.12. P 1375 - 1383.

12. *Benoist S., Nordlinger B.* The role of preoperative chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases. // *Ann Surg Oncol.* 2009. V16.N9. P 2385-2390.
13. *Boige V., Malka D., Elias D., et al.* Hepatic arterial infusion of oxaliplatin and intravenous LV5FU2 in unresectable liver metastases from colorectal cancer after systemic chemotherapy failure. // *Ann Surg Oncol.* 2008. V 15.N 1. P 219-226.
14. *Chua TC., Morris DL.* Resectable Colorectal Liver Metastases: Optimal Sequencing of Chemotherapy // *J Gastrointest Cancer.* 2011. N 3. P 34-36.
15. *Cohen AD., Kemeny NE.* An update on hepatic arterial infusion chemotherapy for colorectal cancer // *The Oncologist.* 2003. V8. N 6. P 553-556.
16. *Cohen MC., Minsky BD. et al.* Cancer of the colon. // *Principles and Practice in Oncology.* 1993. P 416-418.
17. *Faivre J., Rat P. Jaeck D. et al.* Epidemiologie des metastases hepatiques des cancer de colon. In: // Paris Springer Verlag. 1992. P 5-7.
18. *Fong Y., Cohen AM., Fortner JG et al.* Liver resection on colorectal metastases. // *JCO.* 1997. V 15. N3. P 938-946.
19. *Gaëtan DG., Pascale M.* Neoadjuvant chemotherapy for patients having resection or ablation of liver metastases from colorectal cancer. // *Cochrane Colorectal Cancer Group.* 2009. CD003770.
20. *Hacker U., Hallek M., Kubicka S.* Multimodality therapy of colorectal cancer. // *Internist (Berl).* 2010. V 51. N11. P 1366-1373
21. *Kavlakoglu B., Ustun I., Oksuz O et al.* Surgical treatment of liver metastases from colorectal cancer: experience of a single institution // *Arch Iran Med.* 2011. V 14. N2. P120-125.
22. *Kingham TP., D'Angelica M., Kemeny NE.* Role of intra-arterial hepatic chemotherapy in the treatment of colorectal cancer metastases // *J Surg Oncol.* 2010. V 102. N8. P 988-995.
23. *Lorenz M.* Phase II study of weekly 24-hour intra-arterial high-dose infusion of 5-fluoracil and folic acid for liver metastases from colorectal carcinoma // *Ann. Oncol.* 2001. V12. N3. P 437-439.

24. *Poston GJ.* Surgical strategies for colorectal liver metastases // *Surg Oncol.* 2004. №13. P 125-36.

25. *Zhong YS., Lü SX., Xu JM.* Tumor proliferation and apoptosis after preoperative hepatic and regional arterial infusion chemotherapy in prevention of liver metastasis after colorectal cancer surgery // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2008. V 46.N16. P 1229-1233.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

ISSN 1999-7264

© [Вестник РНЦРР Минздрава России](#)

© [Российский научный центр рентгенодиагностики Минздрава России](#)