

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ РАСПРОСТРАНЕННОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Р.Т. Аюпов

ГУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Уфа

Аюпов Рустем Талгатович, канд.мед.наук, врач-онколог РКОД,
доцент кафедры хирургии и онкологии с курсами ИПО БГМУ,
450054, Республика Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября 73/1,
тел. 8 (347) 237-36-71,
e-mail: ru2003@bk.ru

В статье рассматриваются вопросы современного подхода к лечению больных с распространенным раком толстой кишки. Представлен краткий обзор литературы и собственные данные по результатам лечения больных колоректальным раком с метастазами в печень методом радиочастотной абляции. Таргетная терапия открывает новые возможности в повышении резектабельности больных с распространенными формами рака толстой кишки.

Ключевые слова: колоректальный рак, радиочастотная абляция, бевацизумаб.

MODERN APPROACHES TO THE ADVANCED COLORECTAL CANCER TREATMENT

Ayupov R.T.

Clinical Oncology Dispensary of the Republic of Bashkortostan, Ufa

The problems of the modern approaches to the treatment of the patients with the advanced colon cancer are analyzed in the article. Colorectal patients with metastasis in liver have been treated by radio frequency ablation. The results of this treatment are represented in the article together with a brief literature and personal data review. As for patients suffering from the advanced colon cancer, the target therapy opens the new way for the increase in the patients' resection frequency.

The key words: colorectal cancer, radio frequency ablation, bevacizumab.

Колоректальный рак (КРР) является четвертой по частоте причиной смерти от рака в мире, второй по частоте причиной смерти от рака в Европе (11,9% в структуре смертности) и США. Во всем мире в 2007 году зарегистрировано 318798 случаев смерти от КРР среди мужчин и 284196 случаев смерти среди женщин.

Несмотря на совершенствование хирургической техники, развитие химиотерапии и ранней диагностики, колоректальный рак все еще ассоциируется с относительно неблагоприятным прогнозом. Почти 40% пациентов, подвергшихся операции с резекцией первичной опухоли, погибают в течение 5 лет вследствие развития локального рецидива или метастатической болезни.

Если при локализованном раке толстой кишки существуют более или менее понятные стандарты лечения больных (операция, химиотерапия, лучевая терапия), то при распространенном КРР тактика ведения больных может быть различной в зависимости от предпочтений той или иной школы. Между

тем, пациенты с синхронными и метакронными метастазами, а также рецидивными опухолями требуют обоснованного и адекватного подхода к выбору метода лечения.

В настоящее время большинство онкологов склоняется к необходимости более активного ведения больных данной категории, обосновывая такой подход современными достижениями в онкологии.

Наиболее перспективным направлением в лечении синхронных внутripеченочных метастазов является выполнение хирургических вмешательств, при которых одновременно осуществляется удаление первичной опухоли и метастазов в печени [1]. В связи с тем, что определенная часть пациентов не может быть подвергнута радикальным резекциям печени, актуальными становятся абляционные методы воздействия на патологические очаги. Последние годы ознаменовались появлением новых технологий, позволяющих при высокой результативности антиметастатического воздействия сохранять целостность печени, снижать риск осложнений

без ущерба качества жизни и отдаленного прогноза. Так, радиочастотная термоабляция в настоящее время является одним из методов выбора при метастазах в печень.

В настоящее время существует достаточно широкий диапазон оборудования для проведения радиочастотной абляции (РЧА). Во все системы заложен один и тот же принцип работы, и отличаются они только иглами-электродами, мощностью генератора и алгоритмом применения для получения максимальной зоны коагуляции.

Выделяют четыре типа электродов:

1. Биполярные электроды – рассеивающая пластина заменена вторым параллельным электродом, при этом между двумя электродами создается высокий и постоянный градиент электрического поля и таким образом происходит гомогенное нагревание всей области между ними.

2. Многоэлектродные системы и зонды с выдвижными электродами.

3. Увлажняемые – введение жидкости (солевой раствор) в ткань, подвергаемой обработке, позволяет увеличить диаметр коагулята за счет дополнительной гидратации и увеличения концентрации NaCl.

4. Охлаждаемые (с внутренним охлаждением) предотвращают обугливание тканей, прилежащей к электроду, за счет циркуляции жидкости по замкнутому каналу электрода.

РЧА выполняется чрескожно под УЗИ, КТ или МРТ контролем, чрескожно под лапароскопическим контролем или при открытых операциях через лапаротомный доступ. Необходимо отметить, что открытый способ наиболее часто используется при синхронных метастазах во время резекции первичной опухоли. При метастазах метастазах доступ оправдан для проведения интраоперационного УЗИ печени для выявления пропущенных метастазов и более точного стадирования.

Радиочастотная абляция относится к относительно безопасным процедурам с низким уровнем послеоперационных осложнений и летальности. Livraghi et al. (2003) у 2 320 пациентов, перенесших РЧА, наблюдали осложнения у 2,2% больных, а послеоперационная летальность составила 0,3%. Наиболее частыми осложнениями были внутрибрюшные кровотечения (0,5%), обсеменение опухолевыми клетками места вкола иглы (0,5%), печеночные абсцессы (0,25%), перфорация желудка или тонкой кишки (0,22%), гемоторакс (0,13%). По данным de Baere et al. (2003) (312 пациентов) частота осложнений после РЧА составила 5,7%, послеоперационная летальность достигла 1,4%. Формирование печеночных абсцессов после РЧА является редким осложнением и наблюдается в основном у пациентов, ранее перенесших наложение билиодигестивных анастомозов. По данным Elias et al. (2006) риск развития данного осложнения у таких больных составляет 40-50%.

В таблице 1 представлены сводные данные отдаленных результатов РЧА метастазов КРР в печень. Во всех исследованиях процессы были признаны нерезектабельными на основании общего состояния больного, отказа в хирургическом методе лечения или технических причин, таких, как низкий функциональный резерв печени, билатеральное поражение или близость центральных сосудистых структур.

В некоторых из этих исследований было сообщено о неплохих показателях выживаемости, что дало повод для проведения рандомизированных исследований по сравнению результатов, полученных после РЧА и резекции печени (Gillams and Lees, 2005; Oshowo et al., 2003). Oshowo et al. (2003) сообщил о результатах лечения 45 больных с солитарными метастазами в печень, 20 из них перенесли резекцию печени и составили контрольную группу.

Таблица 1

Отдаленные результаты РЧА колоректальных метастазов в печень

Авторы, год	Кол-во пациентов	Доступ	Среднее кол-во очагов	Средний диаметр (см)	Медиана выживаемости (мес.)	Местный рецидив (%)	Выживаемость (%)			
							1 год	2 года	3 года	5 лет
Solbiati et al., 2001	117	К	1.5	3.2	6–52	39	93	69	46	
Iannitti et al., 2002	52	О, Л, К	2.7	5.2	20		87	77	50	
Oshowo et al., 2003	25	К	1	3.0					53	
White et al., 2004	30	К	1.9	3.0	17		75	45		
Abdalla et al., 2004	57	О	1	2.5	21	9			37	
Lencioni et al., 2004	423	К	1.4	2.7	19	25	86	63	47	24
Gillams and Lees, 2005	167	К	4.1	3.9			99		58	30
Joosten et al., 2005	28	О	3	2	25	6	93	75	46	
Machi et al., 2006	100	О, Л, К	3.5	3.0	25	7	90		42	31
Aloia et al., 2006	30	О, К	1	3.0	31	37			57	27
Abitabile et al., 2007	47	О, К	3.1	2.4	21	9	88	80	57	21

О – открытый, Л – лапароскопический, К – чрескожный

Основную группу составили 25 пациентов, которым по ряду причин определены противопоказания к резекции печени (близость к основным сосудистым структурам – 9 пациентов, сопутствующие заболевания – 9, внепеченочные метастазы – 7 пациентов). Им проведена чрескожная РЧА метастазов. Средний возраст больных составил 57 лет и средний размер поражения – 3 см (от 1 до 10 см). Летальных исходов не отмечено, в одном случае зарегистрирован плеврит, потребовавший дополнительной коррекции. 3-х летняя выживаемость составила 52,6%. У 20 пациентов, перенесших резекцию печени, средний возраст составил 63 года и у большинства из них (16 пациентов) метастазы имели метакронный характер. В данной группе 3-х летняя выживаемость достигла 55,4% и была сравнима с аналогичным показателем у пациентов, перенесших РЧА. Полученные результаты произвели глубокое впечатление, поскольку пациенты, перенесшие РЧА, имели более серьезные (распространенные) формы. Однако детали предшествующей адъювантной химиотерапии не приводились. По данным Gillams and Lees (2005) (167 пациентов) медиана выживаемости составила 32 месяца, а одно-, трех- и пятилетняя выживаемость составляет 91%, 40% и 17% соответственно. Среди пациентов, имевших менее 5 очагов поражения с размерами очагов, не превышающими 5 см, были достигнуты наилучшие показатели выживаемости. Медиана выживаемости составила 38 мес., 1-, 3- и 5-летняя выживаемость соответственно 99%, 58% и 30%. В то время как на основании рандомизированных исследований были получены обнадеживающие результаты, данные Abdalla et al. (2004) были менее оптимистичными. Авторы подвергли сомнению тот факт, что РЧА является альтернативой резекции печени.

Постаблационный синдром встречается приблизительно у трети пациентов после выполнения РЧА (Wah et al., 2005). Он характеризуется гриппоподобным состоянием и лихорадкой, купируется симптоматической терапией. Пик клинических проявлений отмечается на 3 день и обычно заканчивается к 10 дню. Более длительная лихорадка требует проведения мероприятий для исключения других ее причин.

В РКОД с 2006 по 2008 год у 85 больных раком толстой кишки с метастатическим поражением печени выполнены циторедуктивные операции и радиочастотная термоабляция метастазов в печень. Радиочастотная термоабляция (РЧА) осуществлялась системой RITA SYSTEM© 1500X. В группу сравнения включены 93 пациента, у которых при выполнении хирургического лечения выявлены метастазы в печень, и выполнены циторедуктивные операции без воздействия на метастатические опухоли в печени. Количество и размеры метастатических узлов были сопоставимы с основной группой. Всем пациентам проводилась послеоперационная химиотерапия (MAYO, FOLFOX, XELOX).

При сравнительном анализе в основной группе одногодичная выживаемость составила 97,6%, двухгодичная выживаемость – 81,2%. Прогрессия

метастазов в печени отмечена у 5 больных. В группе сравнения годичная выживаемость составила 68,8%, двухгодичная выживаемость – 36,6%.

Возможности лечения больных с распространенным КРР в последние годы значительно расширены за счет внедрения в практику новых химиотерапевтических препаратов, а также новых режимов, основанных на их применении. Десятилетие назад системная терапия колоректального рака включала в себя лишь препараты на базе фторпиримидинов в монотерапии или в комбинации их с оксалиплатином или иринотеканом. Благодаря произошедшим изменениям в нашем понимании молекулярных механизмов канцерогенеза, таргетная (target – мишень) терапия сегодня используется в лечении различных злокачественных новообразований, в том числе и КРР. В настоящее время наиболее перспективными мишенями являются рецепторы факторов роста – эпидермального фактора роста (EGFR) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF).

Известен тот факт, что злокачественной опухоли объемом более 1-2 мм³ для продолжения своего роста требуется формирование собственной системы кровоснабжения. В результате выработки опухолью проангиогенных факторов (VEGF) включается ангиогенез с развитием сосудистой сети, отличающейся незрелостью, извитостью сосудов и другими морфологическими характеристиками, отличающими опухолевую сосудистую сеть от сосудистой сети здоровых тканей. В большинстве опухолей у человека, в том числе при колоректальном раке, отмечается гиперэкспрессия VEGF, что сопровождается худшим прогнозом.

Таким образом, способность индуцировать и поддерживать ангиогенез – важнейший этап развития опухоли – привела к разработке нового подхода к лечению рака – антиангиогенной терапии, одной из главных мишеней или точек приложения действия которой является VEGF.

Бевацизумаб (Авастин®) – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к васкулярному эндотелиальному фактору роста (VEGF), связывает и нейтрализует все изоформы VEGF-A человека.

Многочисленными рандомизированными исследованиями доказана эффективность бевацизумаба в комбинации с различными режимами химиотерапии. Классическим примером стало исследование Hurwitz H. (2004). В данном исследовании сравнивали режим IFL в сочетании с бевацизумабом и режим IFL в сочетании с плацебо у больных метастатическим колоректальным раком, ранее не получавших химиотерапию. Добавление бевацизумаба достоверно увеличило общую выживаемость с 15,6 мес. в группе IFL/плацебо до 20,3 мес. в группе IFL/бевацизумаб ($p < 0,001$). Выживаемость без прогрессирования заболевания возросла с 6,2 мес. (медиана) в контрольной группе до 10,6 мес. в группе IFL/бевацизумаб ($p < 0,001$), частота объективного эффекта улучшилась с 34,8 до 44,8% ($p = 0,003$), а длительность объективного эффекта – с 7,1 до 10,4 мес. ($p = 0,001$).

В настоящее время изучается эффективность применения бевацизумаба у больных колоректальным раком с нерезектабельными метастазами в печень и возможность повышения резектабельности у данной группы пациентов.

В этой связи представляют интерес результаты многоцентрового исследования II фазы BOXER (Wong, 2009), где изучалась эффективность и безопасность Авастина в сочетании с режимом XELOX (пероральный препарат Кселода в комбинации с внутривенным введением оксалиплатина) у пациентов с неоперабельными метастазами в печень. Включенным в исследование 46 пациентам проводилась неоадьювантная терапия XELOX в сочетании с Авастином. Авастин отменялся не позднее, чем за 8 недель до предполагаемого хирургического вмешательства. Основным критерием эффективности являлась частота общего ответа, данный показатель составил 78%. 15 из 45 участвовавшим в исследовании пациентам была проведена резекция печени. В среднем оперативное вмешательство проводилось спустя 10,9 (8,7-24) недель после отмены бевацизумаба, в периоперационном периоде нежелательных явлений 3-4 степени отмечено не было.

В Республиканском клиническом онкологическом диспансере бевацизумаб применяется в клинической практике с 2006 года. Препарат доказал свою эффективность при лечении больных распространенным колоректальным раком. В качестве примера приводим следующее клиническое наблюдение.

Больная К., 36 лет, поступила в отделение колопроктологии РКОД в июне 2001 года с диагнозом «рак прямой кишки стадии T4N1M0», при морфологическом исследовании - высокодифференцированная аденокарцинома. 5.07.2001 выполнена комбинированная резекция прямой кишки с ампутацией матки с придатками в связи с истинным прорастанием опухоли прямой кишки в матку. В последующем проведено пять курсов полихимиотерапии (ПХТ) в режиме FOLFOX. В ноябре 2005 года диагностирован рост рецидивной опухоли в области

культи шейки матки. При ректальном исследовании в проекции культи шейки матки пальпаторно определялась опухоль плотной консистенции с оттеснением передней стенки низведенной кишки. 7.02.2006 произведено циторедуктивное удаление рецидивной опухоли малого таза с резекцией илеоцекального угла, тонкой кишки, наложением сигмостомы. В последующем отмечен продолженный рост опухоли. При МРТ органов малого таза выявлено неоднородное кистозно-солидное образование (рис. 1). Начато применение Авастина 7,5 мг/кг в комбинации с режимом XELOX. Отмечено клиническое улучшение. С учетом стабилизации роста опухоли и отсутствия признаков генерализации в марте 2007 произведена комбинированная экстирпация культи шейки матки с резекцией серозно-мышечного слоя мочевого пузыря в области шейки, резекцией низведенной кишки с ликвидацией сигмостомы и ренизведением ободочной кишки. В последующем проведен курс ДГТ на область малого таза в режиме классического фракционирования СОД 40 Гр. Продолжено применение бевацизумаба в комбинации с монотерапией капецитабином в дозировке 7,5 мг/кг, с декабря 2008 года - бевацизумаб в монорежиме в той же дозировке. При контрольном исследовании в октябре 2009 года (ректальное исследование, КТ ОБП и ОМТ) данных за рецидив и генерализацию не выявлено.

Таким образом, современный подход к лечению больных распространенным раком толстой кишки включает в себя комбинацию всех возможных методов лечения, направленных на улучшение выживаемости и качества жизни пациентов. Радиочастотная абляция метастатических очагов печени позволяет добиться более высоких показателей 5-летней выживаемости в сравнении с проведением только химиотерапевтического лечения. Внедрение в клиническую практику современных таргетных препаратов расширяет возможности практических врачей в выборе адекватной тактики ведения больных с распространенным раком толстой кишки. Эф-

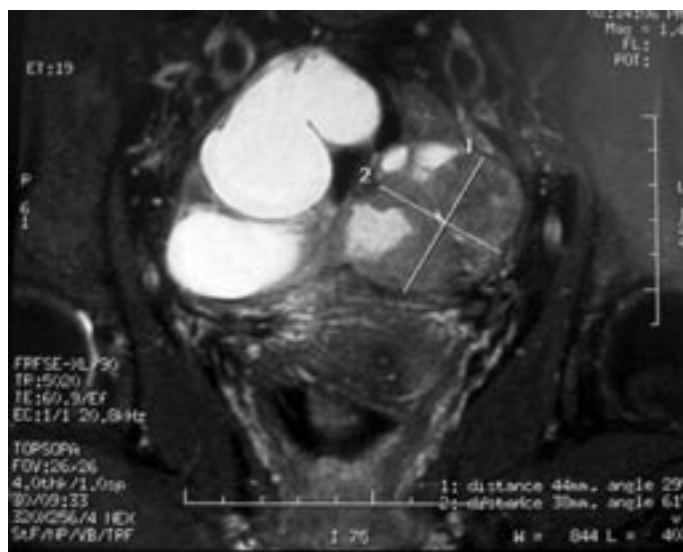


Рис. 1. Рецидивная опухоль малого таза со сдавлением низведенной ободочной кишки

фективность бевацизумаба при распространенной стадии болезни означает, что большее число больных с ранее неоперабельными опухолями, возможно, смогут быть радикально прооперированы.

Список литературы

1. Долгушин Б.И., Патютко Ю.И., Шолохов В.Н., Костырев В.Ю. Радиочастотная термоабляция опухолей печени / Под ред. М.И. Давыдова. – М.: Практическая медицина, 2007. – 192 с.
2. Abdalla E.K., Vauthey J.N. Colorectal metastases: resect or ablate? // *Ann. Surg. Oncol.* – 2006. – Vol. 13. – P. 602–603.
3. Abitabile P., Hartl U., Lange J. et al. Radiofrequency ablation permits an effective treatment for colorectal liver metastasis // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2007. – Vol. 33. – P. 67–71.
4. Ahmad A., Chen S.L., Kavanagh M.A. et al. Radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: are newer generation probes better? // *Am. Surg.* – 2006. – Vol. 72. – P. 875–879.
5. Aloia T.A., Vauthey J.N., Loyer E.M. et al. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome // *Arch. Surg.* – 2006. – Vol. 141. – P. 460–466.
6. Bathe O.F., Mahallati H., Sutherland F., Dixon E., Pasieka J. and Sutherland G. Complex hepatic surgery aided by a 1.5-tesla moveable magnetic resonance imaging system // *Am. J. Surg.* – 2006. – Vol. 191. – P. 598–603.
7. Curley S.A. Radiofrequency ablation of malignant liver tumors // *Oncologist.* – 2001. – Vol. 6. – P. 14–23.
8. De Baere T., Risse O., Kuoch V. et al. Adverse events during radiofrequency treatment of 582 hepatic tumors // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2003. – Vol. 181. – P. 695–700.
9. Elias D., Di P.D., Gachot B. et al. Liver abscess after radiofrequency ablation of tumors in patients with a biliary tract procedure // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 2006. – Vol. 30. – P. 823–827.
10. Gillams A.R., Lees W.R. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases // *Abdom. Imaging.* – 2005. – Vol. 30. – P. 419–426.
11. Goldberg S.N., Gazelle G.S., Compton C.C. et al. Treatment of intrahepatic malignancy with radiofrequency ablation: radiologic-pathologic correlation // *Cancer.* – 2000. – Vol. 88. – P. 2452–2463.
12. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer // *N Engl J Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 2335–2342.
13. Iannitti D.A., Dupuy D.E., Mayo-Smith W.W. et al. Hepatic radiofrequency ablation // *Arch. Surg.* – 2002. – Vol. 137. – P. 422–426.
14. Joosten J., Jager G., Oyen W., et al. Cryosurgery and radiofrequency ablation for unresectable colorectal liver metastases // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2005. – Vol. 31. – P. 1152–1159.
15. Lencioni R., Crocetti L., Cioni D., et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic colorectal metastases: technique, indications, results, and new promises // *Invest. Radiol.* – 2004. – Vol. 39. – P. 689–697.
16. Livraghi T., Solbiati L., Meloni M.F. et al. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radiofrequency ablation: complications encountered in a multicenter study // *Radiology.* – 2003. – Vol. 226. – P. 441–451.
17. Mach J., Oish A.J., Sumid K. et al. Long-term outcome of radiofrequency ablation for unresectable liver metastases from colorectal cancer: evaluation of prognostic factors and effectiveness in first- and second-line management // *Cancer J.* – 2006. – Vol. 12. – P. 318–326.
18. Oshowo A., Gillams A., Harrison E. et al. Comparison of resection and radiofrequency ablation for treatment of solitary colorectal liver metastases // *Br. J. Surg.* – 2003. – Vol. 90. – P. 1240–1243.
19. Solbiati L., Livraghi T., Goldberg S.N. et al. Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients // *Radiology.* – 2001. – Vol. 221. – P. 159–166.
20. Wah T.M., Arellano R.S., Gervais D.A. et al. Image-guided percutaneous radiofrequency ablation and incidence of post-radiofrequency ablation syndrome: prospective survey // *Radiology.* – 2005. – Vol. 237. – P. 1097–1102.
21. White T.J., Roy-Choudhury S.H., Breen D.J. et al. Percutaneous radiofrequency ablation of colorectal hepatic metastases – initial experience. An adjunct technique to systemic chemotherapy for those with inoperable colorectal hepatic metastases // *Dig. Surg.* – 2004. – Vol. 21. – P. 314–320.
22. Wong R., Saffery C., Barbachano Y., et al. A multicentre phase II trial of capecitabine and oxaliplatin plus bevacizumab as neoadjuvant treatment for patients with liver-only metastases from colorectal cancer unsuitable for upfront resection (abstract) // *Eur J Cancer Suppl.* – 2009. – Vol. 7 (3). – P. 6076.