

*В. Ю. Алехнович, А. В. Прохоров*

## **СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА**

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

---

*Колоректальный рак – одна из наиболее распространенных злокачественных опухолей. Наиболее часто отдаленные метастазы локализуются в печени. Синхронное метастатическое поражение печени выявляется у 20–50 % больных, еще у 35–45 % пациентов вторичные опухоли диагностируются в последующие годы. Это привело к значительному изменению подходов к лечению пациентов с метастазами КРР в печень благодаря внедрению малоинвазивных методов лечения.*

*Цель исследования – анализ результатов комплексного лечения пациентов с КРР и метастатическим поражением печени в зависимости от метода и протокола лечения.*

*Для оценки эффективности комплексного лечения пациентов с метастатическим КРР проведен анализ результатов лечения 222 пациентов с метастазами КРР в печени. Пациенты в зависимости от методов лечения печеночных метастазов были разделены на три группы:*

- 1) пациенты, которым выполнялась РЧА метастазов с ХТЛ (35 пациентов);*
- 2) пациенты, перенесшие резекцию печени с ХТЛ (49 пациентов);*
- 3) пациенты, которым проводилось паллиативное ХТЛ (138 пациентов).*

*РЧА печеночных метастазов КРР была выполнена 35 пациентам. В подавляющем большинстве случаев РЧА подвергался 1 очаг (72 %) с проведением ХТЛ. Размеры разрушаемых очагов составили  $32,6 \pm 15,8$  мм. В 18 случаях РЧА подвергались очаги более 4 см. Однолетняя выживаемость – 91,4 %, однолетняя безрецидивная выживаемость – всего 42,9 %. Часто-*

та послеоперационных осложнений – 3 % (1 случай – абсцесс в зоне абляции). Резекционные вмешательства на печени выполнялись у 39 пациентов, при этом однолетняя выживаемость – 92 %, однолетняя безрецидивная выживаемость – 47,5 %, медиана выживаемости – 45 мес. Осложнений и послеоперационной летальности не наблюдалось. Паллиативное ХТЛ получили 138 пациентов. Общая однолетняя выживаемость – 34 %, медиана выживаемости – всего 10 мес.

Возможные причины неудовлетворительных результатов – не диагностированные с помощью УЗИ и КТА метастазы, применение РЧА в разрушении метастазов, превышающих 4 см, отклонение пункционной иглы, наличие по ходу траектории сосудов/желчевыводящих протоков, неудовлетворительный край резекции (менее 1 см).

**Ключевые слова:** колоректальный рак, метастазы в печень, радиочастотная абляция, резекция печени, химиотерапия.

*V. Yu. Alexnovich, A. V. Prokhorov*

### COMPARATIVE ANALYSIS OF COMPLEX TREATMENT OF METASTATIC COLORECTAL CANCER

*Colorectal cancer is one of the most common malignant tumors. The most common distant metastases are located in the liver. Synchronous metastatic liver damage is detected in 20–50 % of patients, in 35–45 % of patients secondary tumors are diagnosed in subsequent years. This led to a significant change in the approaches to the treatment of patients with CRC metastases in the liver due to the introduction of minimally invasive methods of treatment.*

*The aim of the study was to analyze the results of complex treatment of patients with CRC and metastatic liver damage, depending on the method and protocol of treatment.*

*To evaluate the effectiveness of complex treatment of patients with metastatic CRC, an analysis of the results of treatment of 222 patients with CRC metastases in the liver was performed. Patients, depending on the methods of treatment of hepatic metastases, were divided into three groups:*

- 1. Patients who underwent RFA metastasis with chemotherapy (35 patients).*
- 2. Patients who underwent liver resection with chemotherapy (49 patients).*
- 3. Patients who underwent palliative chemotherapy (138 patients).*

*RFA of liver metastases of CRC was performed in 35 patients. In the majority of cases, RFA underwent 1 focus (72 %). The dimensions of the lesions were  $32.6 \pm 15.8$  mm. In 18 cases, RFA exposed focuses more than 4 cm. One-year survival rate is 91.4 %, one-year recurrence-free survival rate is only 42.9 %. The frequency of postoperative complications is 3 % (1 case – abscess in the ablation zone). Resective liver interventions were performed in 39 patients, with an annual survival rate of 92 %, a one-year disease-free survival rate of 47.5 % and a median survival of 45 months. Complications and postoperative mortality were not observed. Palliative chemotherapy received 138 patients. The overall annual survival is 34 %, the median survival is only 10 months.*

*Possible causes of unsatisfactory results – the metastases not diagnosed with ultrasound and CT, the use of RFA in the destruction of metastases exceeding 4 cm, the deviation of the puncture needle, the presence of vessels / bile ducts along the trajectory, and the unsatisfactory margin of resection (less than 1 cm).*

**Key words:** colorectal cancer, liver metastases, radiofrequency ablation, liver resection, chemotherapy.

Колоректальный рак (КРР) остается одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей [2, 8]. Заболеваемость КРР неодинакова в различных регионах мира: самые высокие показатели отмечены в Австралии и Новой Зеландии, Европе и Северной Америке, где заболеваемость раком ободочной кишки достигает 58,7 на 100 тыс. населения, раком прямой кишки – 28,8. Самые низкие показатели заболеваемости отмечены в Африке, Центральной и Южной Азии (рак ободочной кишки 1,3, а прямой – 2,5 на 100 тыс. населения соответственно) [6].

Согласно данным Белорусского Канцер-Регистра в 2015 г. заболеваемость раком ободочной кишки составила 30,8 на 100 тыс. населения, раком прямой кишки – 15,7 на 100 тыс. В структуре смертности КРР в Беларуси занимает и у мужчин, и у женщин 3-е место. Смертность от КРР в 2015 г. составила 25,6 на 100 тыс. мужского населения и 23,0 на 100 тыс. женского населения [11].

В настоящее время на 100 вновь выявленных больных КРР приходится более 70 умерших, из них 40 % пациентов умирают на 1-ом году. Это связано с тем, что

при первичном обращении пациентов 3 и 4 стадии КРР диагностируются в 62,4 – 80 % случаев [7]. В Беларуси однолетняя летальность пациентов с раком ободочной кишки в 2015 г. составила 25,7 %, с раком прямой кишки – 24,5 % [11].

Наиболее часто отдаленные метастазы локализируются в печени, что обусловлено, в первую очередь, портальным дренажем. Так, синхронное метастатическое поражение печени выявляется у 20–50 % больных, еще у 35–45 % пациентов вторичные опухоли диагностируются в последующие годы [8]. Это привело к значительному изменению подходов к лечению пациентов с метастазами КРР в печень благодаря внедрению малоинвазивных методов лечения, таких как радиочастотная абляция (РЧА), криодеструкция, электро-химический лизис, микроволновая и УЗ-деструкция, электропорация печеночных метастазов, а также использованию современных схем химиотерапевтического лечения (ХТЛ) в до- и/или послеоперационных периодах.

**Целью** исследования явился анализ результатов комплексного лечения пациентов с КРР и метастатическим поражением печени в зависимости от метода и протокола лечения.

**Задачами** исследования были:

- 1) проанализировать результаты лечения пациентов с КРР и метастатическим поражением печени;
- 2) выявить возможные причины неудовлетворительных результатов лечения.

### Материалы и методы

Для оценки эффективности комплексного лечения пациентов с метастатическим КРР проведен ретроспективный и проспективный анализ результатов лечения 222 пациентов с синхронными и метасинхронными метастазами КРР в печени в УЗ «МГКОД» в период с 2013 по 2016 гг. Пациенты в зависимости от методов лечения печеночных метастазов были разделены на три группы (резекция толстой/прямой кишки вместе с первичной опухолью была выполнена во всех случаях):

- 1) пациенты, которым выполнялась РЧА метастазов с нео- и/или адьювантным ХТЛ (35 пациентов);
- 2) пациенты, перенесшие резекцию печени с адьювантным ХТЛ (49 пациентов);
- 3) пациенты, которым проводилось паллиативное ХТЛ (138 пациентов).

Верификация синхронных и метасинхронных печеночных метастазов КРР выполнялась по стандартной схеме: УЗИ органов брюшной полости (ОБП), компьютерная томография с ангиографией (КТА) ОБП, пункционная аспирационная или трепан-биопсия под УЗ-контролем. Контрольное обследование пациентов проводилось каждые три месяца согласно протоколу обследования.

Статистический анализ выполнен с использованием программы Microsoft Excel – описательная статистика и Statistica-10.

### Результаты и обсуждение

Соотношение мужчин и женщин составило 4:3, возраст  $60,0 \pm 10,0$  лет (min 32 г., max 80 л.). В боль-

шинстве случаев первичная опухоль располагалась в левом фланге ободочной кишки (82 %). При гистологическом исследовании удаленной опухоли толстой кишки во всех случаях была верифицирована аденокарцинома различной степени дифференцировки.

II стадия заболевания диагностирована у 51 пациента (23 %), III стадия – у 75 пациентов (34 %), IV стадия – у 96 (43 %).

Пациентам 1-ой группы была проведена РЧА вторичных новообразований печени с использованием системы Cool-tip серии E фирмы Covidien согласно руководству по эксплуатации [9] (всего 37 сеансов РЧА). Показания к выполнению РЧА были стандартными [4, 5]. РЧА проводилась с УЗ-навигацией. В подавляющем большинстве наблюдений РЧА подвергался 1 очаг (72 %), 2 – в 17 % и 3 – в 11 %. Размеры разрушаемых очагов составили  $32,6 \pm 15,8$  мм (5–66 мм). У 8-и пациентов 1-й группы проводилась неоадьювантная моно- или полихимиотерапия с использованием схемы FolFox, FolFiri, Xelox или использованием 5-ФУ, капецитабина. Среднее количество курсов ХТЛ составило  $5,0 \pm 2,0$ . В 100 % случаев после РЧА метастатических очагов печени проводилось адьювантное ХТЛ с использованием тех же схем моно- или полихимиотерапии.

Резекционные вмешательства на печени у пациентов 2-й группы с последующим проведением ХТЛ выполнялись в следующих объемах: атипичная резекция – 17,5 %, анатомическая резекция – 71 %, гемигепатэктомия – 3 %, расширенная гемигепатэктомия – 2 %, сегментарная резекция обеих долей – 6,5 %.

Паллиативное ХТЛ получили 138 пациентов 3-й группы. Это группа пациентов, у которых инвазивные методы лечения печеночных метастазов, т. е. РЧА или резекция, были противопоказаны либо в связи с наличием общих противопоказаний в виду сопутствующей патологии, либо в виду наличия собственно противопоказаний к РЧА и резекционному вмешательству.

При анализе результатов лечения с использованием РЧА и ХТЛ только у 6 пациентов (17,1 % случаев) при контрольном обследовании данные за общее или локальное прогрессирование не получены. 3 пациента от обследования (пункционной биопсии/ трепан-биопсии) для исключения локального прогрессирования по данным УЗИ ОБП и КТА ОБП отказались. При обследовании продолженный рост метастатического очага в печени был выявлен у 13 пациентов (37,1 %), общее прогрессирование – у 5 больных (14,3 %), общее и локальное прогрессирование диагностировано у 8 пациентов (22,9 %).

Следует отметить, что при общем прогрессировании в 60 % наблюдений (9 пациентов) поражалась печень (появлялись новые метастатические очаги), в 20 % (3 пациента) – забрюшинные лимфоузлы, в 13 % случаев (2 пациента) – легкие, у 1 пациента был диагностирован локорегионарный рецидив (7 %) в зоне межкишечного соустья. Согласно литературным источникам, внутривенное (локальное) прогрессирование после РЧА и системной химиотерапии диагностировалось в 37,2–37,3 % случаев, внепече-

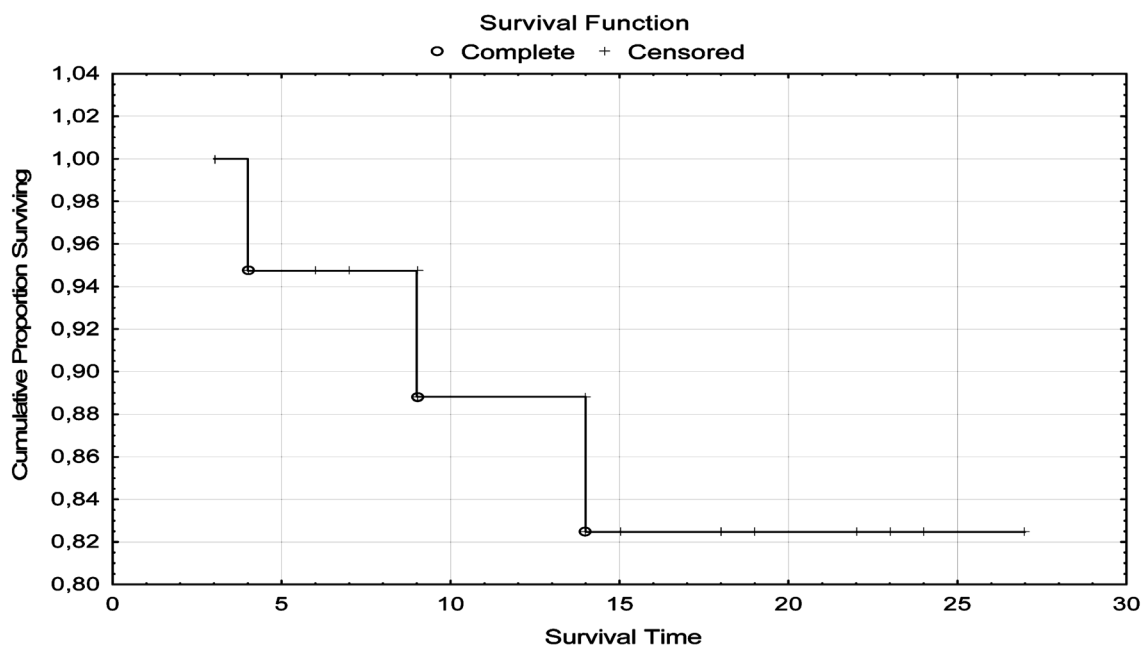


Рисунок 1. Показатели общей выживаемости пациентов после РЧА метастазов печени

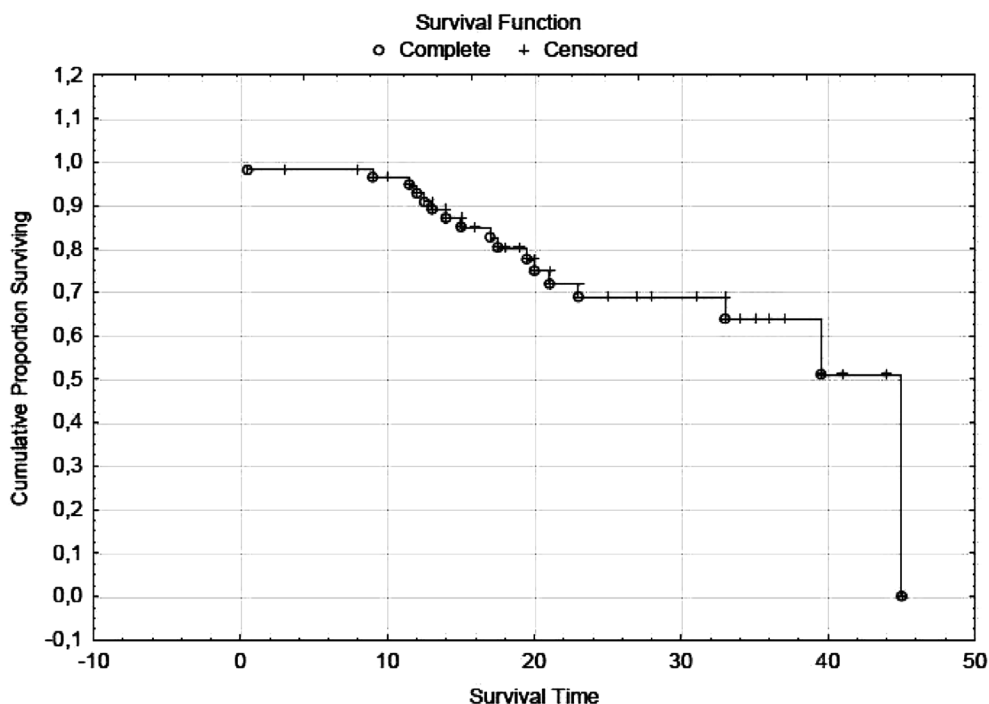


Рисунок 2. Общая выживаемость пациентов после резекционных операций на печени

ночное (общее) прогрессирование – в 7,8 % наблюдений [10], что значительно ниже аналогичных показателей, полученных в нашем исследовании (60 % и 37,2 % соответственно). Анализ 18 случаев локального рецидива после РЧА показал, что это может быть связано с воздействием на метастатические очаги, превышающие 4 см, плохой УЗ-визуализацией при РЧА более чем одного метастаза, что затрудняет оценку полноты абляции очага, отсутствием полного УЗ-контроля деструкции опухоли.

В то же время показатели общей однолетней выживаемости составили 91,4 % (рис. 1), однолетней

безрецидивной всего 42,9 %, что соответствует данным литературы – 72,5–96 % [2].

Частота послеоперационных осложнений составила 3 % (1 случай – абсцесс в зоне абляции), послеоперационной летальности не наблюдалось. Следует отметить, что по сводным литературным данным, общая частота осложнений не превышает 7–10 %. При этом уровень летальности составляет 0,5–1 % [8].

У пациентов 2-й группы показатели общей однолетней выживаемости составили 92 %, при этом однолетняя безрецидивная выживаемость только 47,5 %, а медиана выживаемости – 45 мес (см. рис. 2). Ослож-

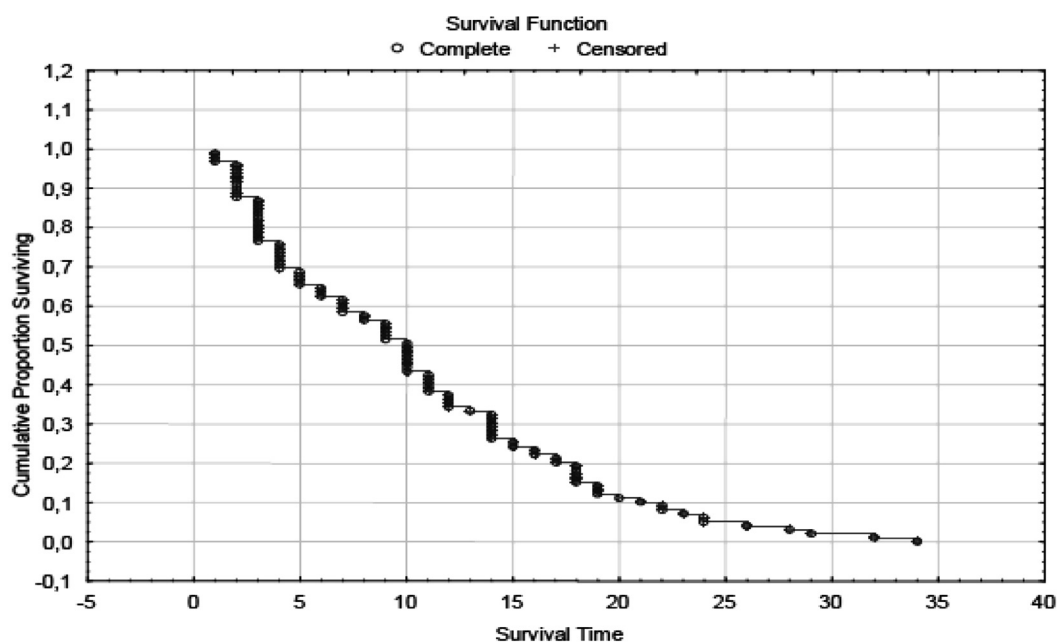


Рисунок 3. Показатели выживаемости пациентов после ХТЛ метастазов КРП в печени

нений и послеоперационной летальности не наблюдалось.

Согласно литературным данным, общая 3-летняя выживаемость после хирургического удаления метастазов печени достигает 55,4 %, общая 5-летняя выживаемость – 22–58 %, в то время как общая 10-летняя выживаемость составляет лишь 28 %, при этом локальное прогрессирование выявляется у 1,2–10,4 % пациентов, основной причиной которого по литературным источникам является край резекции менее 1 см [12, 13].

Результаты лечения пациентов 3-й группы оказались крайне неудовлетворительными. Общая однолетняя выживаемость составила 34 %, при этом медиана выживаемости всего 10 мес., что соответствует литературным данным: медиана выживаемости 10–12 мес. при этом частичный ответ на ХТЛ наблюдается по литературным источникам лишь у 27,4 % пациентов, стабилизация – у 27,4 %, дальнейшее внутривнутрипеченочное прогрессирование – у 37,3 %, у 7, 8 % наблюдалось внепеченочное прогрессирование [6].

### Выводы

1. Сравнительные результаты комплексного лечения пациентов с колоректальным раком и метастазами в печень с использованием радиочастотной абляции и резекционных вмешательств сопоставимы. Общая однолетняя выживаемость и безрецидивная однолетняя выживаемость составляют 91,4 % и 92,0 % и 42,9 % и 47,5 % соответственно. Тем не менее, результаты лечения остаются не вполне удовлетворительными по сравнению с литературными данными.

2. Возможными причинами неудовлетворительных результатов являются не визуализируемые по данным УЗИ и КТ на момент вмешательства микрометастазы, а также не полная абляция метастазов в печени превышающих 4 см.

3. Потенциальными путями улучшения результатов радиочастотной абляции метастазов в печень могут быть: использование системы FUSION при УЗ-навигации, выполнение ПЭТ КТ при наличии более 3-х метастазов по данным УЗИ/КТ, разработка дополнительных критериев радикальности РЧА.

4. Результаты паллиативной моно- и полихимиотерапии остаются неудовлетворительными с общей однолетней выживаемостью не более 34 %.

### Литература

1. Алиев, В. А. Колоректальный рак с синхронными отдаленными метастазами: обоснование циторедуктивных операций и перспективы – взгляд хирурга / В. А. Алиев, Ю. А. Барсуков, А. В. Николаев [и др.] // Онкологическая колопроктология. – 2012. – № 4. – С. 15–20.
2. Вишневский, В. А. Радиочастотная термоабляция злокачественных новообразований печени / В. А. Вишневский, Д. А. Ионкин, А. В. Гаврилин [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2003. – № 8. – С. 28–37.
3. Гребенкин, Е. Н. Комбинированное и комплексное лечение больных с метастазами колоректального рака в печень / Е. Н. Гребенкин; дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12.
4. Долгушин, Б. И. Радиочастотная абляция в онкологии / Б. И. Долгушин, В. Ю. Косырев, С. Рампрабанант // Практическая онкология. – 2007. – Т. 8, № 4. – С. 219–227.
5. Егоренков, В. В. Лечение злокачественных опухолей печени с применением методов локальной деструкции (химическая абляция, радиочастотная абляция, криодеструкция) / В. В. Егоренков // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9, № 4. – С. 202–208.
6. Колоректальный рак: распространение, симптомы, скрининг и диагностика [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.emcmos.ru/articles/kolorektalnyy-rak-rasprostranennost-simptomyy-skrining-i-diagnostika>. – Дата доступа: 26.07.2017.
7. Мурзалиев, Э. М. Хирургическое лечение метастазов колоректального рака в печень / Э. М. Мурзалиев, Н. Дж. Мамашев, Б. Х. Бебезов // Вестник КРСУ. – 2015. – Т. 15, № 4. – С. 97–100.

## ❑ Оригинальные научные публикации

8. *Петренко, К. Н.* Радиочастотная абляция злокачественных новообразований печени. Современное состояние вопроса / К. Н. Петренко, Л. О. Полищук, С. В. Гармаев, О. Г. Скипенко // РЖГГК. – 2007. – № 2. – С. 10–18.

9. *Руководство по эксплуатации и указания по техническому обслуживанию. Система для радиочастотной абляции серии Е* [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://fmed.com.ua/wp-content/uploads/2016/01/InstrCoolTip>. – Дата доступа: 26.07.2017.

10. *Скипенко, О. Г.* Хирургическое лечение метастазов колоректального рака в печени / О. Г. Скипенко, Л. О. Полищук // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2009. – Т. 5. – С. 15–22.

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ 2/2018

11. *Современное состояние проблемы колоректального рака в Республике Беларусь* [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://cis-oncology2016.org/uploads/1471617368.pdf>. – Дата доступа: 26.07.2017.

12. *Oshowo, A.* Comparison of resection and radiofrequency ablation for treatment of solitary colorectal liver metastases / A. Oshowo, A. Gillams, E. Harrison [et al.] // Br. J. Surg. – 2003. – Vol. 90. – P. 1240–1243.

13. *Ungureanu, B. S.* Surgical hepatic resection vs. ultrasonographic guided RFA in colorectal liver metastases / B. S. Ungureanu, L. Sandulescu, V. Surlin [et al.] // Med. ultrasound. – 2014. – Vol. 16. – P. 145–151.

Поступила 27.02.2018 г.