

Семенов Н.Н.

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

**В** мире колоректальным раком ежегодно заболевает 1-1,2 млн. человек. У 50-60% пациентов с течением времени развиваются **метастазы**. Еще около 15% больных имеют **метастазы** при первичном диагнозе. Большая часть пациентов (до 80-85%) имеют **метастазы в печень**, и у половины из этого числа **печень** является единственным органом **метастазирования**, однако только 10-15% таких больных могут быть оперированы [1].

### Химиотерапия

**В химиотерапии колоректального рака в последние годы сделаны большие успехи, связанные с широким применением в клинической практике новых высокоэффективных химиопрепаратов (оксалиплатин, иринотекан, томудекс, капецитабин).**

*Оксалиплатин* - новый препарат платины, показавший высокую эффективность в сочетании с 5-фторурацилом и лейковорином. При использовании различных режимов введения 5-фторурацила (струйно, длительные инфузии, хрономодулированный режим) эффективность химиотерапии достигала 50-60% [2-4]. Комбинация оксалиплатина 130 мг/м<sup>2</sup> и томудекса 3 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели в I-й линии химиотерапии была эффективна в 41,5-67,5% случаев, во II - 9,7% [5-8]. Сочетание оксалиплатина 130 мг/м<sup>2</sup>, день 1-й и капецитабина 2500 мг/м<sup>2</sup>/день, дни 1-14, каждые 3 недели было эффективно в I линии у 44-50% больных, во II линии - у 22% (после терапии 5-фторурацилом) [9].

Другим высокоэффективным препаратом

в **лечении** распространенного **колоректального рака** является *иринотекан*. В монотерапии иринотекан в I линии вызывает общий эффект у 29% больных. В комбинации с различными режимами 5-фторурацила общий эффект составляет 40-50% [10-11]. Сочетание иринотекана 350 мг/м<sup>2</sup> и томудекса 3 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели в I линии химиотерапии позволило достичь эффективности 40% [12]. Исследована активность комбинации иринотекан 350 мг/м<sup>2</sup> день 1 и томудекс 2,6 мг/м<sup>2</sup> в день 2, каждые 3 недели. Общий эффект составил 53% [13].

Исследована также комбинация иринотекана и капецитабина. В одном исследовании общий эффект составил 45% [14]. В другой работе общий эффект составил до 71%. Исследовались два режима: все пациенты получали капецитабин 2500 мг/м<sup>2</sup>/день, дни 1-14 и иринотекан 300 мг/м<sup>2</sup> день 1 или 150 мг/м<sup>2</sup> день 1 и 8 [15].

В исследовании III фазы [16] у 226 пациентов сравнивалась эффективность комбинаций иринотекан + 5-фторурацил + лейковорин и оксалиплатин + 5-фторурацил + лейковорин в I линии химиотерапии, затем во II линии пациенты, получавшие комбинацию с иринотеканом, получали комбинацию с оксалиплатином, и наоборот. Все пациенты получали леволейковорин 200 мг/м<sup>2</sup> инфузия 2 часа в 1 день, 5-фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> болюс 1 день и 2400 мг/м<sup>2</sup> 46-часовая инфузия 46 часов день 2-3, каждые 2 недели. В первой ветви исследования больные получали иринотекан 180 мг/м<sup>2</sup> каждые 2 недели, во второй ветви - оксалиплатин 100 мг/м<sup>2</sup> каждые 2 недели. При оценке эффективности общий эффект I линии комбинации с иринотеканом составил 57,5%, время до прогрессирования - 8,4 мес, комбинации с оксалиплатином - 56%, время до прогрессирования - 8,9 мес. Во II линии эффективность комбинации с иринотеканом (после оксалиплатина) составила 7%, комбинации с оксалиплатином (после иринотекана) - 21,5%.

Оценена и эффективность комбинации иринотекана и оксалиплатина [17]. Общий эффект комбинации оксалиплатина 85 мг/м<sup>2</sup> и иринотекана 175 мг/м<sup>2</sup> в I линии терапии составил 42%. Во II линии химиотерапии (после 5-фторурацила) эффективность составила 37,5% [18]. Однако такое сочетание в I линии не оставляет эффективных препаратов на II линию и поэтому не кажется оправданным.

В настоящее время большие надежды возлагаются на **блокаторы рецепторов эпидермального фактора роста (РЭФР)**. При применении моноклональных антител к рецепторам эпидермального фактора роста С225 (Цетуксимаб) в сочетании с иринотеканом после прогрессирования с использованием 5-фторурацила и затем иринотекана у больных с высоким уровнем РЭФР общий эффект составил 22,5%. Аналогичные исследования проводятся и в сочетании с оксалиплатином.

Перспективу имеют также ингибиторы ангиогенеза, фарнезилтрансферазы и т.д.

Очевидно, что введение в клиническую практику новых препаратов позволило резко увеличить эффективность химиотерапии распространенного **колоректального рака**. Появилась возможность проведения эффективной II линии химиотерапии и тем самым увеличить время контроля над болезнью. Не утратил до настоящего времени своей роли и 5-фторурацил. Однако продолжительность жизни больных увеличилась незначительно, 5-летняя выживаемость остается низкой (не более 5%).

Бурное развитие получила в настоящее время хирургия **метастазов в печень**, высокочастотная абляция метастазов после неoadьювантной химиотерапии у больных с метастазами **колоректального рака в печень**.

## Хирургическое лечение

**Целью хирургического вмешательства должно быть полное удаление всех очагов.**

Целесообразность хирургического удаления метастазов была продемонстрирована при сравнении 5-летней выживаемости у пациентов с проведенным хирургическим **лечением** метастазов и без операции у больных с резектабельными метастазами (табл. 1).

**Таблица 1. Выживаемость в зависимости от удаления метастазов**

Автор	5-летняя выживаемость	
	С операцией	Без операции
Sheele et al.	38%	0%
Wilson et al.	25%	0%
Adson et al.	25%	2,5%

У пациентов после удаления метастазов продолжительность жизни колеблется от 30 до 40 мес, а 5-летняя выживаемость от 27 до 37% (табл. 2).

**Таблица 2. Выживаемость и продолжительность жизни после удаления метастазов**

Автор	n	5-летняя выживаемость	Средняя продолжительность жизни, мес
Hughes	607	33%	–
Sheele	434	33%	40
Nordlinger	1568	28%	–
Jamison	280	27%	33
Fong	1001	37%	42
Iwatsuki	305	32%	–

С учетом достаточной безопасности выполнения резекции метастазов в **печень** серьезной проблемой остаются показания к резекции метастазов, поиск факторов прогноза.

Абсолютными противопоказаниями к проведению резекции метастазов в настоящее время являются: наличие нерезектабельных внепеченочных метастазов; невозможность сохранить достаточный объем функционирующей ткани печени (20-30% или 2-3 сегмента); наличие метастазов в лимфоузлах ворот печени или чревного ствола.

Вместе с тем обсуждается дополнительное количество факторов негативного прогноза для операции. К ним относятся: стадия первичной опухоли; количество и размер очагов; безрецидивный период; удаление метастазов в пределах здоровых тканей (1 см); наличие внепеченочных метастазов; уровень РЭА; наличие метастазов в одной или обеих долях; объем вмешательства.

Значимость этих факторов прогноза различна, они не являются противопоказаниями для проведения операции, но показано, что 5-летняя выживаемость у пациентов с некоторыми из этих факторов гораздо ниже. Одними из наиболее важных факторов являются наличие позитивных лимфоузлов при первичной операции, количество и размер очагов в печени. Меньшее значение придается уровню РЭА, безрецидивному периоду, наличию метастазов в одной или двух долях печени, количеству метастазов. При послеоперационном планировании тактики **лечения** предельно важным выступает такой фактор прогноза, как свободный край резекции. 5-летняя выживаемость у пациентов с положительным краем резекции не отличалась от неоперированных [26]. Оптимальной следует считать резекцию около 1 см в пределах здоровой паренхимы.

Фактором негативного прогноза различные авторы считают 3 и более метастазов в печень. Однако Weber et al. [19] при оценке результатов 5-летней выживаемости у 155 пациентов с 4 и более метастазами получили несколько отличные данные. Даже у пациентов с числом метастазов от 9 до 20 этот показатель составил 14%. Считается, что уровень РЭА более 200 нг/мл ухудшает прогноз у таких пациентов. Отмечено, что безрецидивный период менее 2 лет также негативно сказывается на прогнозе. Практически не влияют на прогноз резектабельные внепеченочные метастазы (например, в легком). Также не влияют на прогноз возраст, пол, локализация первичной опухоли (прямая/толстая кишка), объем оперативного вмешательства. Однако Fong et al. [26] отмечали, что при сочетании безрецидивного периода менее 1 года, наличия внепеченочных проявлений болезни, размера наибольшего очага более 5 см, более 1 метастаза в печень, уровня РЭА > 200 нг/мл ни один из оперированных пациентов не прожил 5 лет.

Для наиболее адекватной оценки возможности проведения операции важное значение придается предоперационной оценке распространенности болезни. Абсолютно необходимы компьютерная томография печени, определение РЭА, рентгенография легких. В настоящее время все большее значение для определения распространенности болезни приобретает позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Для определения тактики операционного **лечения** полезно выполнение компьютерной томографии печени с одновременным контрастированием печеночной артерии, т.к. доказано, что в отличие от нормальной ткани печени, кровоснабжаемой через v. porta, метастазы кровоснабжаются в основном через a. hepatica. Также показано интраоперационное УЗИ печени. Нераспознанные ранее метастазы в таком случае могут быть обнаружены в 15-25% случаев.

В таблице 3 представлены данные различных авторов о выживаемости после многократных резекций метастазов в печень.

**Таблица 3. Выживаемость после многократных резекций метастазов в печень**

Автор	n	Периоперационная летальность	Общая выживаемость	Медиана выживаемости, мес
Que and Nagorney	21	5%	43% (4 года)	41
Fong	25	0	44% (2 года)	30
Nordlinger	116	1%	33% (2 года)	24
Fernandez-Trigo	170	–	32% (5 лет)	34
Tuttle	23	0	32% (5 лет)	40
Adam	64	0	41% (5 лет)	46
Yamamoto	90	0	31% (5 лет)	31

## Высококачественная абляция

Помимо хирургического удаления метастазов, в настоящее время все активнее используется такой метод аблативной хирургии, как высококачественная абляция (ВЧА). ВЧА метастазов заключается в местном повышении температуры под воздействием высококачественного радиоизлучения. Существуют различные модификации аппаратов для ВЧА. Ранее использовались аппараты с одним электродом, но площадь некроза не превышала 1,5-2 см. В последнее время используют аппараты с 5-7 электродами, вводимыми в опухолевый очаг, что позволило увеличить площадь некроза до 5 см и более. Манипуляцию производят чрескожно (под контролем УЗИ), при лапароскопии (под контролем лапароскопического УЗИ) и при лапаротомии. Несмотря на преимущества чрескожной ВЧА, такой доступ обеспечивает наилучший контроль над возможным повреждением окружающих структур (диафрагмы, почек, желчного пузыря, толстой кишки). В настоящее время при изолированной ВЧА широко используется лапароскопический доступ. Наилучший контроль осложнений достигается при лапаротомии, например, при сочетании резекции метастазов и ВЧА.

Помимо хирургического удаления метастазов, в настоящее время все активнее используется такой метод аблативной хирургии, как высококачественная абляция (ВЧА). ВЧА метастазов заключается в местном повышении температуры под воздействием высококачественного радиоизлучения. Существуют различные модификации аппаратов для ВЧА. Ранее использовались аппараты с одним электродом, но площадь некроза не превышала 1,5-2 см. В последнее время используют аппараты с 5-7 электродами, вводимыми в опухолевый очаг, что позволило увеличить площадь некроза до 5 см и более. Манипуляцию производят чрескожно (под контролем УЗИ), при лапароскопии (под контролем лапароскопического УЗИ) и при лапаротомии. Несмотря на преимущества чрескожной ВЧА, такой доступ обеспечивает наилучший контроль над возможным повреждением окружающих структур (диафрагмы, почек, желчного пузыря, толстой кишки). В настоящее время при изолированной ВЧА широко используется лапароскопический доступ. Наилучший контроль осложнений достигается при лапаротомии, например, при сочетании резекции метастазов и ВЧА.

Показания к выполнению ВЧА такие же, как и к резекции метастазов. До сих пор нет однозначного мнения, каков максимальный размер метастазов, которые можно эффективно удалить, особенно в связи с постоянно совершенствующейся техникой. Считается, что количество очагов должно быть до 5-6, а их максимальный размер - до 5-6 см. Однако есть сообщения об успешном одномоментном удалении до 15 очагов и об

удалении метастазов до 15 см. Противопоказанием является вовлечение крупных сосудов (правая и левая печеночные вены или артерии) и желчных протоков.

Процент полного некроза очагов после ВЧА колеблется от 52% до 93%. Серьезное влияние на частоту рецидивов в удаленных очагах оказывает используемая техника (однополярная или с использованием нескольких вводимых в опухоль игл), размер метастазов (наилучшие результаты достигнуты при удалении метастазов до 2 см).

В таблице 4 приводятся данные различных авторов о ВЧА метастазов в печень.

**Таблица 4. Результаты высокочастотной абляции метастазов в печень**

Автор	n	N очагов	Доступ	Тип электрода	Время наблюдения (мес.)	Полный некроз (% очагов)	Местн. рецидив (% очагов)	Полный эффект (% больных)
Rossi	11	13	Чрескожн.	Однополярн.	11	73%	15%	9%
Rossi	14	19	Чрескожн.	Многополярн.	12	93%	9%	18%
Livraghi	14	24	Чрескожн.	Однополярн.	6	52%	-	-
Solbiati	16	31	Чрескожн.	Однополярн.	18,1	58%	-	67%
Solbiati	29	44	Чрескожн.	Однополярн.	10	66%	34%	50%
De Baere	33	67	Чрескожн.	Однополярн.	13,7	-	10%	27%
Sipestein	43	170	Лапароск.	Многополярн.	13,9	98%	-	-
Solbiati	109	172	-	-	36	-	30%	-

Как видим, полный некроз очагов (по данным компьютерной томографии) был достигнут при использовании многополярных аппаратов и при лапароскопическом доступе. Осложнения ВЧА связаны с возможной перфорацией близлежащих органов (при подкапсульном расположении метастазов), с печеночной недостаточностью, возникающей при множественном удалении метастазов и неизбежном повреждении здоровой ткани печени. Однако эти осложнения могут быть сведены к минимуму при правильном планировании вмешательства. Важным преимуществом ВЧА является короткий послеоперационный период (до 2-3 дней).

Факторами неблагоприятного прогноза, по данным различных авторов, являются: размер абляции меньше, чем размер опухоли; размер очага больше 3 см; признаки инвазии сосудов.

В заключение можно отметить, что высокочастотная абляция метастазов является безопасным методом, который можно многократно повторять без увеличения риска осложнений.

Существенный прогресс в лечении метастазов колоректального рака ожидается при введении в онкологическую практику новых эффективных противоопухолевых препаратов.

#### Литература:

1. Greenlee RT et al.: Cancer statistics, 2001. CA Cancer J Clin 50:7-33, 2001.
2. Grothey A et al. Bolus 5-fluorouracil/folonic acid Vs. Weekly high-dose 24H 5-Fu Infusion/FA + Oxaliplatin in advanced colorectal cancer. Results of a phase III study Proc Am Soc Clin Oncol 2001, abstr 496

3. Goldschtein D et al. Improving patient convenience: a modified schedule of FOLFOX (Oxaliplatin combined with 5FU) with high activity and tolerability in intreated metastatic colorectal cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2001, abstr 578
4. Adam R. et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal (liver) metastases. Annals of surgical oncology 8(4): 347-53 2001.
5. J. Bennouna et al. 'Tomudex' (Raltitrexed) plus Oxaliplatin (Eloxatin) in previously untreated metastatic colorectal cancer (MCRC) patients: An active combination. European Journal of Cancer Vol 35, Suppl. 4 September 1999, p. 75
6. V. Catalano et al. Raltitrexed (TOM) may replace the De Gramont regiment in combination with Oxaliplatin (L-OHP) for the treatment of advanced colorectal cancer. Proc. ASCO 2001 abstr. 576.
7. Scheithauer W. et.al. Oxaliplatin plus Raltitrexed with advanced colorectal carcinoma. Results of a phase I-II trial. Proc. of ASCO 2000.
8. C. Pinto et al. Oxaliplatin (OHP) and Raltitrexed (RTX) in advanced colorectal cancer (ACRC) patients: a phase II study. Proc. ASCO 2001 abstr. 2204
9. Borner M et al. Phase II study of Capecitabine + Oxaliplatin in first line and second line treatment of advanced or metastatic colorectal cancer. Proc ASCO v 20 abstr 546, 2001
10. Decreux M et al. Irinotecan combined with bolus 5-fluorouracil plus levo-folinic acid, continuous infusion 5-fluorouracil and high-dose leucovorin given every 2 weeks (LV5FU2 regimen). J Clin Oncol 17:2901-08, 1999
11. Vanhoef U et al. Phase I study of a weekly schedule of Irinotecan, high-dose leucovorin, and infusional 5-fluorouracil as I line chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 17:907-13, 1999
12. Milla A. et al. An ongoing phase II study of Tomudex plus Irinotecan in advanced colorectal cancer. ECCO 11, 2001 abstr 1112.
13. C. Carnaghi et al. Promising activity of Irinotecan (CPT-11) and Raltitrexed (ZD1694) as first line treatment in metastatic colorectal cancer. Proc. ASCO 2000 abstr. 1211
14. Vanhoef U et al. Phase I study of Capecitabine in combination with a weekly schedule of Irinotecan as I line chemotherapy in metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2000; 11 (Suppl 4):49(abstr 212).
15. Cassata A et al. Ongoing phase II trial with two schedules of Irinotecan (CPT-11) in combination with Capecitabine as I line chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2001
16. Tournigand C et al. FOLFIRI followed by FOLFOX versus FOLFOX followed by FOLFIRI in metastatic colorectal cancer: final results of a phase III study. Am Soc Clin Oncol abstr 494, 2001
17. Sheithauer W et al. Irinotecan (CPT-11) plus Oxaliplatin (L-OHP) in advanced colorectal cancer: a randomized phase II study Proc. ASCO 2001 abstr. 538
18. Kretzcshmar A. et al. Weekly combination of Oxaliplatin and Irinotecan in 5-FU resistant metastatic colorectal cancer. Proc. ASCO 2001 abstr. 540

19. Weber SM et al.: Survival after resection of multiple hepatic colorectal metastases. *Ann Surg Oncol* 7:643-650, 2000.