

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

\_\_\_\_\_ Р.А. Часнойть

11 апреля 2008 г.

Регистрационный № 062-0807

**МЕТОДИКИ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ  
ПЕРВИЧНЫМ И МЕТАСТАТИЧЕСКИМ (КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ)  
РАКОМ ПЕЧЕНИ**

инструкция по применению  
(№ 9183 от 11.01.07)

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

АВТОРЫ: д-р мед. наук, проф. В.В. Жарков, д-р мед. наук В.Т. Кохнюк, д-р мед. наук В.С. Дударев, канд. мед. наук В.В. Акинфеев, И.В. Ребеко, Д.Д. Дорош

Минск 2008

Настоящая инструкция разработана для врачей-онкологов, хирургов, радиологов онкологических диспансеров, районных онкологов, врачей общей лечебной сети. Применение разработанных методик многокомпонентного лечения позволит улучшить продолжительность и качество жизни больных первичным раком печени (ПРП) и колоректальным раком (КРР) с метастазами (МТС) в печени.

## **ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, ПРЕПАРАТОВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ**

Этап диагностики в региональном территориальном медицинском объединении (РТМО) и/или онкологическом диспансере (ОД) по месту жительства:

- ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) с указанием наличия МТС в печени с характерной их семиотикой
- рентгеноскопия, рентгенография органов грудной клетки (ОГК)
- общеклинические исследования (общий анализ крови, биохимический анализ крови и др.)

Этап диагностики и лечения в областном ОД, НИИ ОМР:

- определение ферментов сыворотки крови: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), определение опухолевых маркеров (раково-эмбриональный антиген (РЭА), карбоангидратный антиген (СА 19-9), протеинограмма
- аппараты УЗИ, аппарат и датчик для интраоперационного УЗИ (ИОУЗИ), возможность проведения биопсии опухоли под контролем УЗИ
- рентгеноскопия, рентгенография ОГК, многосрезовая спиральная компьютерная томография (МСКТ) ОГК, МСКТ ОБП
- многосрезовая спиральная компьютерная томография с внутривенным контрастным болюсным усилением (МСКТА) печени, неионное контрастное вещество до 150 мл на исследование: йогексол (омнипак-300), иопромид (ультравист-300), йоверсол (optiray 300, 350), йодиксанол (визипак-300)
- магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием (МРТА), контрастное вещество 20 мл на исследование: гадодамид 0,5 ммоль/мл (омнискан) и димеглюмина гадопентетат 0,5 ммоль/мл (магневист)
- γ-камера для проведения динамического сканирования печени, радиоизотопный препарат <sup>99m</sup>Tc-HIDA
- ангиографический аппарат, ангиографические катетеры, масляное контрастное вещество (липидол) 10 мл на процедуру, неионное водорастворимое контрастное вещество 100–150 мл на процедуру (йогексол и др.)
- необходимый хирургический инструментарий для проведения резекции печени, включая сосудистый набор и шовный материал

(нерассасывающаяся монофиламентная сосудистая нить 3/0–5/0, длительно рассасывающаяся или со средней длительностью рассасывания нити с низкой тканевой реакцией 3/–5/0 для желчных протоков)

➤ электрокоагуляция с возможностью режима «спрей» (бесконтактная коагуляция высокой мощности)

- гемостатическая губка
- аппарат для РЧА, электроды
- морфологическая экспресс-диагностика операционного материала
- цитостатические препараты: 5-оксалиплатин, доксорубицин (в виде жирорастворимой суспензии), интерлейкин-2 (ронколейкин)

### **I. Показания к многокомпонентному лечению больных резектабельным ПРП и КРР с резектабельными МТС в печени:**

- больные ПРП
- больные КРР с МТС в печени с излеченной первичной опухолью, у которых выполнима радикальная резекция печени.

Критериями резектабельности являются:

- удаление всех опухолевых узлов с клиренсом не менее 1 см от края опухоли
- отсутствие инвазии воротной вены и ее бифуркации
- инвазия не менее 2 печеночных вен
- оставление не менее 30% функционально сохранной паренхимы

### **II. Показания к многокомпонентному лечению больных с нерезектабельным ПРП и КРР с нерезектабельными МТС в печени**

Нерезектабельная опухоль печени определяется:

- невозможностью удаления всех опухолевых узлов в печени с границей от края опухоли не менее 1 см
- наличием инвазии опухоли в воротную вену или бифуркацию воротной вены
- врастанием в нижнюю полую вену более  $\frac{1}{4}$  длины окружности
- инвазией более 2 печеночных вен
- невозможностью сохранения 30% жизнеспособной паренхимы печени после резекции.

### **III. Показания к лечению больных с условно-резектабельными опухолями печени**

Больные ПРП и КРР с МТС в печени (с излеченной первичной опухолью), у которых выполнима радикальная резекция печени и радиочастотная абляция (РЧА) всех выявленных сателлитных опухолевых узлов. Критериями резектабельности являются:

- удаление основных опухолевых узлов с клиренсом не менее 1 см от края опухоли
- отсутствие инвазии воротной вены и ее бифуркации
- инвазия более 2 печеночных вен

- оставление не менее 30% функционально сохранной паренхимы
- РЧА всех сателлитных (неудаленных) узлов печени

#### **IV. Противопоказания к многокомпонентному лечению:**

- отказ больного от предлагаемых вариантов лечения
- первично-множественный синхронный и метакронный рак, исключая базально-клеточный рак кожи
- синдром портальной гипертензии, асцит
- желтуха, билирубин более 60 мкмоль/л
- экстрапеченочное поражение опухолевым процессом
- сопутствующие заболевания со стороны внутренних органов в стадии суб- и декомпенсации
- цирроз печени (класс II–III по Child-Pugh)
- активные формы туберкулеза легких или других органов
- нарушения мозгового кровообращения, а также посттравматический синдром, сопровождающиеся органической неврологической симптоматикой
- острые тромбозы любой локализации
- сурдомутизм и шизофрения
- язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения
- хронический алкоголизм
- сахарный диабет средней и тяжелой степени
- индекс Карновского менее 60%.

### **ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СПОСОБА**

В РТМО и/или региональных ОД устанавливается клинический диагноз. Больные направляются в областные ОД и/или НИИ ОМР, где проводится уточняющая диагностика и есть возможность для многокомпонентного лечения.

#### ***Методика лечения больных КРР с резектабельными МТС в печени***

Перед лечением проводится оценка клинико-лабораторного статуса, включая определение ферментов сыворотки (АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ), а также распространенности опухоли с исключением экстрапеченочных МТС. МСКТ ОБП проводится при наличии резектабельных МТС в печени и отсутствии экстрапеченочных внутриабдоминальных МТС по данным УЗИ. МСКТ ОГК выполняется при отсутствии МТС по данным рентгенографии, рентгеноскопии ОГК, при условии изолированного метастатического поражения печени. МСКТА печени назначается больным, у которых после предыдущих обследований установлена резектабельная опухоль печени. Динамическое сканирование печени и протеинограмма выполняются при подтверждении резектабельности опухоли после МСКТА печени и направлены на оценку функциональных резервов печени. МРТА проводится при сомнительности резектабельности опухоли после МСКТА или МТС малых размеров (менее 1 см), а также при

аллергии на йодсодержащие контрастные вещества. При подтверждении резектабельности опухоли проводится *I этап лечения: химиоэмболизация печеночной артерии (ХЭПА)*. ХЭПА является сочетанным лечебно-диагностическим рентгеноэндоваскулярным вмешательством.

Методика ХЭПА включает следующие этапы:

а) диагностический:

- 1) целиакография
- 2) ангиография общей печеночной артерии и ее ветвей, а также всех источников кровоснабжения печени
- 3) оценка результатов и планирование следующего этапа
- 4) после окончательной установки катетера выполняется его фиксация

б) собственно ХЭПА. В печеночную артерию (неселективно, селективно или суперселективно) или другие источники кровоснабжения печени и опухоли вводится комбинация препаратов: оксалиплатин 50–100 мг, липиодол 10 мг, гемостатическая губка 1–5 см<sup>2</sup>, 1 сеанс, или оксалиплатин 50–100 мг и интерлейкин-2 в дозах 2,8–4,2×10<sup>6</sup> МЕ или доксорубин 30–50 мг, липиодол 10 мл, гемостатическая губка 1–5 см<sup>2</sup>.

*Осложнения ХЭПА:*

➤ постэмболизационный синдром (рассматривается как естественное течение постпроцедурного периода и проявляется болевым синдромом в области печени, повышением температуры тела, тошнотой и/или рвотой). Для купирования применяются обезболивающие, антибиотики, спазмолитики, антиэметики

➤ некроз печени. Развивается при недостаточном воротном кровотоке в пораженном опухолью сегменте(ах) печени и передозировке гемостатической губкой на заключительном этапе процедуры. Во избежание осложнений необходимо соблюдать технологию процедуры

➤ абсцесс печени. Развивается при некрозе опухолевого узла. Для ликвидации необходима общая противовоспалительная терапия, при необходимости аспирация и/или дренирование полости абсцесса

➤ перфорация сосуда с возникновением кровотечения. При развитии осложнения показана экстренная операция.

Операция через 2–4 недели после ХЭПА. Перед операцией необходима уточняющая диагностика (МСКТ ОГК, МСКТА печени, общеклинические обследования). Профилактикой послеоперационных осложнений является соблюдение принципов асептики и антисептики, адекватное дренирование, использование технических средств, обеспечивающих надежный гемостаз и желчестаз.

*Операция:* В предоперационном периоде осуществляется коррекция функций жизненно важных органов и систем, вырабатывается индивидуальная схема подготовки. При показаниях проводится дезинтоксикационная, общеукрепляющая терапия, компенсаторное лечение сопутствующих заболеваний. При функциональных резервах печени менее 30% и планировании расширенной гемигепатэктомии возможно проведение

эмболизации воротной вены. Непосредственно перед хирургическим вмешательством катетеризируется одна или две центральные вены. Накануне операции заготавливается одноклассовая эритроцитная масса и свежезамороженная плазма. Объем заготавливаемых кровезаменителей варьирует в зависимости от объема предстоящей операции и вероятной кровопотери.

Операция проводится под общим эндотрахеальным наркозом с нейролептанальгезией (НЛА) и искусственной вентиляцией легких (ИВЛ), возможна комбинация со спинномозговой анестезией. К операциям, выполняемым при МТС в печени, относятся:

1. Атипичные (неанатомические) резекции (краевая, клиновидная).
2. Анатомические резекции (сегмент-, бисегмент-, трисегментэктомия).
3. Гемигепатэктомия право- и левосторонняя.
4. Расширенные гемигепатэктомии.
5. Резекции обеих долей печени. Подразумевается сочетание анатомических и атипичных резекций.

Используется хирургический доступ по Cherni, Calne, при необходимости по Raven, при дорсопетаальном положении и высоком расположении ворот печени — по Куино или по Петровскому-Почечуеву. Выполняется воротная лимфодиссекция с удалением лимфоузлов восходящей (вдоль воротной вены, собственной печеночной артерии от чревного ствола) и нисходящей (по ходу холедоха, воротной вены, гастродуоденальных сосудов) ветвей гепатодуоденальной связки. Резекция производится фиссуральным и/или воротным способами. Возможно применение аппарата кавитационного ультразвукового хирургического аспиратора-деструктора (CUSA), что позволит лучше визуализировать и контролировать трубчатые структуры по линии резекции. Для определения метастазов, не выявленных на дооперационном этапе, используется интраоперационное ультразвуковое сканирование. Применяется спрей-коагуляция, экспозиция горячими салфетками на раневой поверхности. Раневая поверхность укрывается гемостатической губкой. Остаточная полость дренируется полихлорвиниловыми (ПХВ) трубками 1,0–1,5 см в диаметре. Лапаротомная рана ушивается послойно.

*Осложнения хирургического лечения:*

1. Интраоперационные:

➤ кровотечение из магистральных и крупных печеночных сосудов. Во избежание подобных осложнений диссекция проводится послойно, крайне осторожно в зоне прохождения крупных сосудов. В зоне манипуляций сосуды, определяемые пальпаторно и/или визуально, перевязываются и/или прошиваются, после чего пересекаются

- эмболия легочной артерии (воздушная, опухолевая).

Профилактикой является осторожная манипуляция в зоне впадения печеночных вен в нижнюю полую вену (НПВ) и манипуляции на самой НПВ, при ранении последней перевод больного в положение Тренделенбурга

2. Послеоперационные:

#### Специфические:

- острая печеночная недостаточность
- различные варианты поддиафрагмальных абсцессов
- остаточная полость
- желчегонные свищи
- секвестрация печени
- желчный перитонит
- гемобилия, билигемия
- послеоперационная портальная гипертензия, портосистемная энцефалопатия
- нагноение лапаротомной раны
- стрессовые эрозивно-язвенные осложнения

Соблюдение правил асептики, антисептики, тщательный гемостаз и желчестаз, осторожные манипуляции при мобилизации сосудов и желчных протоков в воротах печени, адекватное дренирование зоны резекции и поддиафрагмального пространства позволяют снизить частоту послеоперационных осложнений и даже избежать их. При развитии гнойно-септических осложнений показаны: дренирование, противовоспалительная терапия, антибиотики согласно чувствительности микрофлоры. При развитии разлитого перитонита показана лапаротомия. При возникновении явлений печеночной недостаточности показаны: дезинтоксикационная, гепатотропная, нейротропная терапия, методы экстракорпоральной детоксикации (гемосорбция, ультра-, мультифильтрация).

#### Неспецифические:

- реактивный плеврит
- пневмония
- тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)
- ДВС-синдром

Для предотвращения неспецифических осложнений необходимы ранняя активизация больного, дыхательная гимнастика, профилактика тромбоэмболических осложнений. При возникновении осложнений назначается посиндромная терапия: тромболитические, антикоагулянтные, противовоспалительная, отхаркивающие средства, бронхолитики. При развитии реактивного плеврита со скоплением жидкости и дыхательной недостаточностью проводится плевральная пункция для аспирации жидкости. ДВС-синдром развивается после массивной кровопотери и гемотрансфузии, а также как синдром терминальной стадии печеночной недостаточности. Профилактикой ДВС-синдрома являются мероприятия, направленные на снижение кровопотери во время операции, и планирование хирургического вмешательства с сохранением достаточного объема жизнеспособной паренхимы печени после ее резекции. Лечение ДВС-синдрома направлено на коррекцию гемостаза и ликвидацию причин, вызвавших это осложнение. С целью профилактики эрозивно-язвенных осложнений показаны: инъекционные кортикостероиды за 2 часа до

операции и в течение 5–7 дней после нее с постепенным снижением дозы, а также ингибиторы протонной помпы до и после операции.

В ближайший и ранний послеоперационный периоды проводится коррекция нарушений гомеостаза посиндромно в условиях отделения интенсивной терапии с мониторингом жизненно важных функций и систематическим анализом клинического статуса, лабораторных данных, функциональных показателей. Дренажи удаляются на 5–7 сутки при отсутствии истечения желчи и крови.

### ***Методика лечения больных КРР с нерезектабельными МТС в печени***

Признаки нерезектабельности МТС в печени описаны выше. УЗИ является первым этапом диагностики. МСКТ ОБП показана для оценки данных до и после ХЭПА с целью контроля над лечением. Методика ХЭПА описана выше. Особенностью процедуры у больных с нерезектабельными МТС является подолевая ХЭПА, т. е. поочередное ведение эмболизационной смеси в правую и левую половины печени. Курс лечения предполагает эмболизацию сосудов, кровоснабжающих все выявленные МТС и может включать несколько сеансов. Каждый последующий сеанс осуществляется с разными временными интервалами (от 3 недель до 3 месяцев) после предварительной МСКТ ОБП. Курсы проводятся до прогрессирования опухоли. Критериями неэффективности ХЭПА являются рост МТС >25%, появление новых МТС, включая экстрапеченочные.

### ***Методика лечения больных резектабельным ПРП***

Объем обследования дополняется определением маркеров гепатитов В и С. При сомнительном диагнозе по данным интраскопических методов диагностики показана биопсия опухоли под контролем УЗИ и/или МСКТ.

*I этап лечения: ХЭПА.* Методика ХЭПА описана выше. Особенностью является введение только доксорубина и гемостатической губки. Операция через 2–4 недели после ХЭПА. Перед операцией необходима уточняющая диагностика (МСКТ ОГК, МСКТА печени, общеклинические обследования). Методика операции идентична описанной у больных КРР с МТС в печени.

Биотерапия начинается через 28 дней после операции. В общую печеночную артерию капельно вводят 1,5 млн МЕ интерлейкина-2 в течение 4–6 часов со скоростью 1–2 мл/мин или в/в капельно в течение 4–6 часов со скоростью 1–2 мл/мин параллельно с 10% альбумином, 1–5 дни; 4 курса через 2 недели.

#### ***Осложнения биотерапии:***

- повышение температуры тела. При возникновении прием жаропонижающих средств
- осложнения, связанные с постановкой катетеров
- аллергические реакции на интерлейкин-2. При возникновении назначаются десенсибилизирующие средства, кортикостероиды. При развитии флебита показано удаление катетера и проведение противовоспалительной и антикоагуляционной терапии

### ***Методика лечения больных нерезектабельным ПРП***



Проводятся сеансы ХЭПА с введением доксорубина. Каждый последующий сеанс осуществляется с разными временными интервалами (от 3 недель до 6 месяцев и более) после предварительной МСКТ ОБП. Курсы проводятся до прогрессирования опухоли. Критериями неэффективности ХЭПА являются рост опухоли > 25%, появление новых МТС, включая экстрапеченочные.

***Методика лечения больных с условно-резектабельными опухолями печени (ПРП и КРР с МТС в печени)***

После уточняющей диагностики планируется операция. Проводится лапаротомия, ревизия и интраоперационное УЗИ. Визуализируются все МТС, выявленные на этапе предоперационной диагностики. Этап резекции печени описан ранее. После удаления основной массы опухоли проводится РЧА сателлитных опухолевых узлов в остающейся части печени под визуальным и/или ультразвуковым контролем.

РЧА проводится с помощью одиночных электродов активным кончиком 2 см, активным кончиком 3 см, тройным (кластерным) с активным кончиком 2,5 см, а также одиночных перфузионных электродов с активным кончиком 1,5 см и 2 см. Для опухолей размером менее 1 см проводится 1 абляция электродом с активным кончиком 2 см (1 вариант) и 1,5 см (2 вариант). Для опухолей размером 1–2 см проводится 1 абляция электродом с активным кончиком 3 см (1 вариант) и 1,5 см (2 вариант). Для опухолей размером 2,1–3,0 см проводится 1 абляция кластерным электродом либо 2 или более абляции одиночным электродом с активным кончиком 3 см (1 вариант) и электродом с активным кончиком 2 см (2 вариант). Для опухолей размером 3,1–5,0 см проводятся 2 или более абляции кластерным электродом или 4 и более абляции одиночным электродом с активным кончиком 3 см (1 вариант), 2 и более абляции электродом с активным кончиком 2 см (2 вариант). Одна абляция подразумевает 12 мин работы генератора в автоматическом режиме (1 вариант) и 20 мин работы генератора в режиме автоматической перфузии (2 вариант). Для планирования и контроля абляции используются УЗИ, МСКТ либо интраоперационный визуальный контроль. Отводящие электроды крепятся на бедра больного (1 вариант) либо на участок кожи рядом с местом абляции (2 вариант). После абляции производится коагуляция пункционного канала.

***Осложнения РЧА:***

➤ подкапсулярная околопеченочная гематома. Профилактика заключается в тщательном анализе показателей свертываемости крови и коагуляции пункционного канала

➤ пневмогемоторакс. При развитии показаны аспирация и/или дренирование плевральной полости. Профилактикой осложнения является точный контроль за продвижением электрода во время процедуры

➤ кровотечение из крупных печеночных сосудов. Профилактикой подобного осложнения является тщательная интерпретация данных МСКТА