

РОЛЬ МЕТОДОВ ИНТЕРВЕНЦИОННОЙ РАДИОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНЬ

П.Г. Таразов

*В настоящее время
наблюдается бурное
развитие интервенционной
радиологии и минимально
инвазивной хирургии.
По данным зарубежных
исследований, число
выполняемых
интервенционных
радиологических процедур
возрастает более чем
на 10% в год, особенно
в лечении рака различной
локализации.*

Синхронные или метасинхронные метастазы в печени выявляются у 50% пациентов, перенесших резекцию ободочной кишки по поводу рака, и у половины из них оказываются причиной смерти.

Единственным методом, позволяющим добиться длительной выживаемости, является радикальная резекция печени. Однако к моменту диагностики такая операция возможна лишь у 5–10% больных, тогда как остальные пациенты подлежат паллиативному или симптоматическому лечению. Кроме того, внутри- или внепеченочное прогрессирование метастазов через 5 лет после резекции печени наблюдается у 80–90% больных.

В настоящее время наблюдается бурное развитие интервенционной радиологии и минимально инвазивной хирургии. По данным зарубежных исследований, число выполняемых интервенционных радиологических процедур возрастает более чем на 10% в год, особенно в лечении рака различной локализации. Дальнейший прогресс в современной клинической онкологии, помимо создания новых эффективных химиопрепаратов, связывают именно с использованием loco-регионарных методов воздействия.

Лечебные рентгеноэндovasкулярные вмешательства при злокачественных опухолях печени можно условно разделить на две группы:

1. Артериальные: химиоинфузия в печеночную артерию (ХИПА), эмболизация (ЭПА) и химиоэмболизация печеночной артерии (ХЭПА).
2. Внутриворотные: химиоинфузия, химиоэмболизация и механическая эмболизация воротной вены.

Рациональность артериальной терапии основана на том факте, что питание новообразований печени на 90–95% осуществляется за счет артериальной крови, в то время как нормальная паренхима имеет двойное кровоснабжение: 70% из воротной вены и лишь 30% из печеночной артерии. В этих условиях как регионарная химиотерапия, так и артериальное окклюзирование вызывают значительное воздействие на опухоль при относительно небольшом повреждении здоровой ткани печени. Чем селективней (ближе к опухоли) установлен катетер, тем сильнее противоопухолевый эффект и меньше отрицательное действие на нормальную паренхиму органа.

ХИПА. Позволяет создать высокую концентрацию препарата в ограниченной анатомической области. Так называемый эффект «первого прохождения» обеспечивает высокую экстракцию цитостатика в опухолевых сосудах. Уровень экстракции флорсуридина (FUDR) составляет 80%, 5-фторурацила – 30%, доксорубицина – 45%, митомицина С – 20%. При введении в печеночную артерию концентрация FUDR (фтордезоксисуридина) в печени в 100–400 раз, а пирарубицина – в 7 раз выше, чем при внутривенном введении. Одновременно в 2–4 раза снижается концентрация химиопрепарата в плазме крови, что приводит к заметному уменьшению системной токсичности. Эффективность лечения зависит от васкуляризации новообразования, механизма действия и времени контакта препарата с опухолевыми клетками.

ЭПА. Эффект метода основан на ишемическом повреждении опухоли путем окклюзирования печеночной артерии. В качестве эмболизатов используют аутогемостатки, кусочки нарезанной гемостатической губки (Gelfoam, Spongostan, Angiostat), частицы поливинилалкоголя (Ivalon), металлические спирали, клеевые композиции, гидрогель и другие материалы. В настоящее время в изолиро-

ванном виде практически не применяется, а используется как составная часть ХЭПА.

ХЭПА. Сочетает в себе два указанных выше метода. Наиболее современной является масляная химиоэмболизация (**МХЭПА**), при которой в печеночную артерию вводят смесь водного раствора химиопрепарата с масляным контрастным препаратом (МКП) (Lipiodol, Франция, Ethiodol, США), после чего выполняют окклюзирование печеночной артерии. Масляная химиосуспензия попадает как в опухолевую, так и здоровую ткань печени. Нормальные артерии за счет своей перистальтики проталкивают суспензию в клетки, из которых она относительно быстро выводится макрофагами и купферовскими клетками. Патологические опухолевые сосуды не имеют мышечной стенки, что приводит к длительной задержке в них МКП. Таким образом при однократном введении достигается эффект пролонгированной химиотерапии, поскольку цитостатик медленно диффундирует в опухоль. Окклюзия печеночной артерии еще более способствует удлинению контакта препарата с клетками опухоли и усиливает его действие.

Внутрипортальная терапия новообразований печени носит, как правило, вспомогательный характер и используется для усиления эффекта артериального воздействия или как метод адъювантной терапии.

Настоящее сообщение основано на данных современной литературы и собственных результатах лечения более 400 больных с метастазами колоректального рака в печень. Кроме резекции печени, использовали пред- и послеоперационные интервенционные радиологические процедуры: локальную терапию этанолом, ХИПА, ЭПА, ХЭПА, эмболизацию и химиоэмболизацию воротной вены (ЭВВ, ХЭВВ), в том числе предложенную нами комбинацию ХЭПА+ХЭВВ. Эти же методы успешно использованы для лечения нерезектабельных метастазов в печень. Проведен анализ тенденций, наблюдающийся в последние годы в тактике лечения метастатического поражения печени.

1. Хирургическое лечение

Резекция печени. Число выполняемых в мире операций по поводу метастазов в печень возрастает. Хирургическое лечение остается наиболее эффективным и позволяет добиться лучших результатов выживаемости. За последние 10–15 лет заметно улучшилось техническое и анестезиологическое обеспечение таких вмешательств, что позволило увеличить резектабельность и снизить послеоперационную летальность.

Несмотря на прогресс, наблюдающийся в хирургической гепатологии, показатель резектабельности колоректальных метастазов в печень существенно не изменился и по-прежнему составляет 5–10%. С одной стороны, число расширенных гепатэктомий при метастатическом поражении печени возрастает. Вместе с тем, использование интраоперационного УЗИ приводит к снижению числа выполняемых резекций из-за выявления дополнительных метастатических узлов. Послеоперационная летальность составляет 2–6%.

После резекции печени по поводу колоректальных метастазов медиана выживаемости колеблется в пределах 20–40 мес. Показатель 5-летней выживаемости составляет 20–40% и зависит от числа удаленных метастазов (не более 5), свободного края резекции (1 см), наличия или отсутствия поражения лимфатических узлов и внепеченочного поражения.

Несмотря на значительное увеличение объемов резекций, частота послеоперационного внутripеченочного прогрессирования остается на прежнем уровне. Как уже было отмечено, почти у 90% пациентов наступает рецидив заболевания, причем у 1/3 из них с локализацией только в печени. В связи с этим в литературе все чаще используют термин «курабельная» резекция вместо «радикальная».

Повторная резекция печени. Необходимым требованием для выполнения этого вмешательства является своевременная диагностика рецидива заболевания на резектабельной стадии. В связи с этим большое значение приобретает проведение тщательных периодических обследований после первой операции. Ре-резекция может быть выполнена у 10–20% больных. Анализ данных более 30 больных после повторной резекции печени показал, что показатели средней продолжительности жизни и медианы выживаемости составляют 24 и 19 мес соответственно, а 3- и 5-летней выживаемости 35–70% и 20–40%. Эти данные приближаются к результатам первичной резекции печени.

Циторедуктивные операции. Среди больных с нерезектабельными метастазами колоректального рака в печень существует группа, у которой можно выполнить резекцию с удалением основного объема опухоли и последующей регионарной или системной химиотерапией оставшихся неудаленных узлов. С одной стороны, это в некоторой степени противоречит принципам традиционной онкологии. С другой, учитывая, что объем опухолевого поражения печени является одним из наиболее важных факторов, определяющих выживаемость, осуществление таких вмешательств следует признать целесообразным. Показатели 5-летней выживаемости составляют 10–15%.

Ортопическая трансплантация печени (ОТП) остается одним из наиболее сложных и тяжелых вмешательств в хирургии. Однако успешное развитие в последние годы хирургической техники и анестезиологии привели к тому, что число ежегодно выполняющихся ОТП неуклонно возрастает. Тщательные исследования, посвященные отбору больных для ОТП, показали, что они практически совпадают с таковыми для резекции печени. ОТП успешно применяют при гепатокарциноме на фоне тяжелого сопутствующего цирроза печени, локализации опухоли в «трудных» областях органа, а также у больных с рецидивом заболевания после хирургического лечения. При соблюдении указанных выше условий показатели выживаемости после ОТП выше, чем после резекции печени. К сожалению, ОТП практически не используют при вторичном злокачественном поражении печени, за исключением метастазов карциноида.

2. Предоперационные рентгеноэндovasкулярные вмешательства

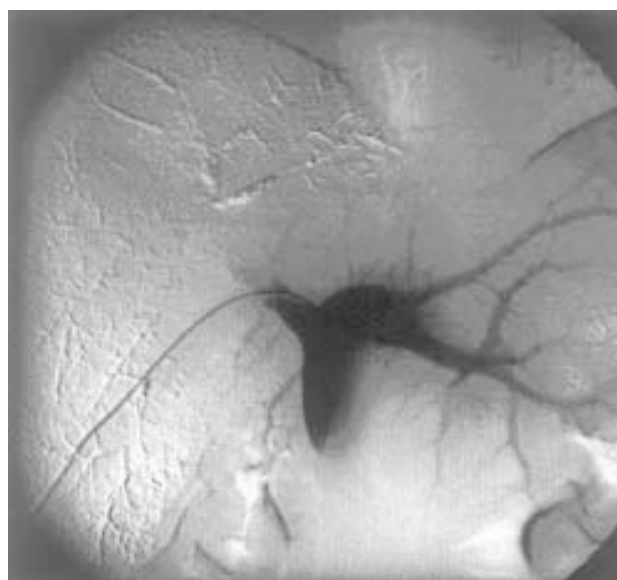
ХИПА и ХЭПА. К сожалению, значительное уменьшение первичных или метастатических узлов после ХИПА наблюдается лишь в 10–20% случаев. Решение о резекции печени после успешной ХИПА, сопровождающейся уменьшением злокачественной опухоли до резектабельных размеров, должно быть тщательно взвешенным. Как правило, такая операция сложна и сопровождается большим числом осложнений, что связано с неблагоприятным воздействием ХИПА на здоровую паренхиму. С другой стороны, при благополучном исходе операции показатели выживаемости заметно возрастают, поэтому возможность выполнения таких вмешательств полностью игнорировать не следует.

Большинство преимуществ, ожидаемых от предоперационной ХЭПА (уменьшение размеров опухоли и интраоперационной кровопотери, повышение аблас-тичности вмешательства), не подтвердились в клинической практике. Побочные эффекты в виде увеличения времени ожидания операции, технических трудностей резекции, ишемических осложнений способствовали тому, что методика в основном утратила свою актуальность и при наличии резектабельных метастазов не показана.

Эмболизация воротной вены. Механическая эмболизация ветви воротной вены (ЭВВ), питающей пораженную долю печени (как правило, правую), вызывает ее атрофию и одновременно компенсаторную гипертрофию контралатеральной доли печени, улучшая тем самым индекс «здоровая ткань/опухоль». Это позволяет снизить риск печеночной недостаточности после большой резек-



а



б



в



г

Рис.1. Рентгенограммы больного с метастазами колоректального рака в печень.

а, б – прямая портография до и после предоперационной эмболизации правой ветви воротной вены; в – КТ больного перед расширенной правосторонней гемигепатэктомией по поводу колоректальных метастазов. Предполагаемая остающаяся часть печени (левая доля) составляет менее 20% органа; г – через 4 нед после механической эмболизации правой долевой ветви воротной вены объем остающейся ткани печени увеличился до 40%. Больной перенес операцию без явлений печеночной недостаточности.

ции печени. В последние годы процедура находит все более широкое применение.

По нашим данным, гипертрофия здоровой доли составляет от 20% до 150% (в среднем 40%), а оптимальным временем для операции является период от 4 до 6 нед после эмболизации (рис. 1, а–г). Выбор того или иного эмболизата (гемостатическая губка, 96% этанол, липиодол, металлические спирали) большого значения не имеет. После резекции печени с предварительной ЭВВ у 80% больных признаков печеночной недостаточности не наблюдается, а у остальных 20% они легко купируются лекарственной терапией.

3. Послеоперационная локорегионарная терапия

Адьювантные ХИПА и ХЭПА. В литературе нет единого мнения о целесообразности **адьювантной** регионарной терапии, хотя большинство исследователей склоняется в пользу ее проведения. Например, ХИПА митомицином С и 5-фторурацилом после курабельной резекции печени позволяют достичь 29 мес безрецидивной выживаемости у больных с метастазами колоректального рака. Многие авторы отмечают необходимость рандомизированных исследований послеоперационной ХИПА и рекомендуют сочетать ее с системной химиотерапией.

Мы выполняем адьювантные ХЭПА и/или ХЭВВ в различные сроки послеоперационного периода, используя масляную суспензию цитостатика без добавления гемостатической губки. Результаты свидетельствуют о том, что эти процедуры способствуют продлению безрецидивного периода на 6–8 мес, но показатели выживаемости находятся на границе статистической значимости.

Лечение рецидива. Если повторная резекция печени невозможна, то для лечения рецидива используют комбинацию нескольких методов локорегионарной терапии. К ним относятся уже упоминавшиеся ХИПА, ХЭПА и чрескожное внутриопухолевое введение этанола. Кроме этого, в арсенале хирургов и интервенционных радиологов появились такие эффективные методики локальной деструкции опухоли, как криотерапия, лазерная и микроволновая коагуляция, радиочастотная абляция (РЧА). Как правило, их предпочитают использовать в комбинации с ХИПА или ХЭПА.

По нашим данным, при послеоперационном рецидиве метастазов колоректального рака в печень ХЭПА и ХЭВВ позволяют добиться продления жизни на 5–8 мес по сравнению с контрольной группой, получавшей системную химиотерапию. Нередко химиоэмболизацию сочетаем с чрескожной терапией этанолом или РЧА.

4. Лечение нерезектабельных метастазов в печень

Химиоинфузия в печеночную артерию

Основным **показанием** к ХИПА является лечение нерезектабельных метастазов печени без поражения других органов. Неэффективность предшествующей систем-

ной химиотерапии является неблагоприятным прогностическим признаком, однако и в этом случае ХИПА эффективна у 40–45% больных.

Противопоказания к ХИПА носят относительный характер и включают:

- отсутствие гистологического подтверждения поражения печени;
- внепеченочное распространение опухоли;
- недостаточные функциональные резервы печени: объем опухоли более 70% объема органа, тромбоз основных ветвей воротной вены, гипербилирубинемия более 50 мкмоль/л.

Чрескожная катетеризация. Используют пункцию бедренной, подмышечной или плечевой артерии. Несмотря на меньшую травматичность по сравнению с оперативной катетеризацией, метод имеет существенные недостатки. Во-первых, такая ХИПА требует частичной или полной иммобилизации больного, вследствие чего курс химиотерапии ограничивается 3–5 сут. Во-вторых, селективная катетеризация собственной печеночной артерии не всегда технически осуществима. В-третьих, катетер, не фиксированный в сосуде лигатурой, имеет тенденцию к смещению. Кроме этого, даже при селективной установке катетера в собственной печеночной артерии цитостатик неизбежно попадает в пузырную и правую желудочную артерии, что может привести к химическому холециститу и образованию язвы желудка.

Первым этапом рентгеноэндоваскулярного вмешательства является тщательно выполненная ангиография. Один из наиболее важных моментов – определение анатомического варианта печеночной артерии. При типичной анатомии катетер проводится дистальной гастродуоденальной артерии и в таком положении оставляется для инфузии (рис. 2). Необходимо определить оптимальную скорость введения химиопрепарата пробной инъекцией контрастного вещества. В идеале он должен равномерно поступать во все ветви печеночной артерии без рефлюкса во внеорганные сосуды.



Рис.2. Чрескожная артериальная химиоинфузия. Катетер установлен в собственной печеночной артерии дистальной отхождения гастродуоденальной артерии.

С появлением современных помп и атромбогенных ангиографических инструментов с молекулярным гепариновым покрытием интерес к ангиографическому доступу как малотравматичной альтернативе хирургической катетеризации возрос. В 1992 г. была разработана методика длительной чрескожной катетеризации, включающая пункцию a.subclavia, a.axillaris или a.femoralis и селективную катетеризацию печеночной артерии с последующим соединением наружного конца коаксиально проведенного микрокатетера с подкожной помпой соответственно в подключичной, подмышечной области или на бедре. При этом выполняют эмболизацию добавочных печеночных артерий, а для предупреждения рефлюкса в соседние органы – эмболизацию гастродуоденальной, нижней диафрагмальной, нередко правой желудочной артерий мини-спиралями. Однако, учитывая высокую стоимость ангиографических инструментов, этот высокотехнологичный метод пока не нашел широкого практического применения.

Хирургическая катетеризация в настоящее время является основным доступом. Как правило, катетер вводят в гастродуоденальную артерию по направлению к печени, после чего названную артерию перевязывают для предупреждения рефлюкса химиопрепарата в органы желудочно-кишечного тракта. Кровоток по печеночной артерии при этом сохранен (рис. 3). Для предупреждения химического холецистита производят холецистэктомию. С целью профилактики рефлюкса химиопрепарата в органы желудочно-кишечного тракта лигируют правую желудочную артерию.

Однако хирургический метод также имеет существенные недостатки. Во-первых, для его осуществления требуются лапаротомия и наркоз. Во-вторых, типичная анатомия сосудов печени наблюдается лишь в 55–70% случаев, поэтому частота нестандартных операций достигает 40%. Кроме этого, варианты катетеризации сопро-



Рис.3. Химиоинфузия через хирургически установленный порт.

вождаются нарушениями перфузии цитостатика и техническими ошибками имплантации катетера.

В целом, интраоперационная установка катетера для ХИПА является сложным вмешательством, требующим детального знания анатомии артерий печени, достаточного опыта и, как правило, выполнения предоперационной ангиографии.

Методика проведения регионарной химиотерапии: выведенный наружу конец катетера подключают к дозатору. В начале 80-х годов прошлого века были изобретены и к настоящему времени усовершенствованы порты и помпы, которые во время операции погружают под кожу и фиксируют к фасции, как правило, в правом подреберье, и заполняют раствором гепарина. Порт представляет собой небольшую емкость, которая используется для ежедневных введений цитостатика. Помпа является более сложным устройством. Как правило, она заполняется 1 раз в 2 нед и позволяет обеспечить многодневное введение дозы химиопрепарата (обычно около 3 мл/сут) в амбулаторном режиме.

После заживления раны начинают проведение курсов ХИПА. Осуществив дезинфекцию кожи, порт или помпу пунктируют специальной иглой и заполняют водным раствором цитостатика, который вводят с необходимой скоростью с помощью дозатора. Процедура завершается созданием гепариновой заглушки и удалением иглы до следующего курса. Современные помпы пригодны для введения химиопрепаратов в течение 9–28 мес.

Из цитостатиков используют 5-фторурацил, фтордезоксифуридин (FUDR), доксорубин и его производные, митомидин С, препараты платины, а в последнее время иринотекан, доцетоксел, гемцитабин, изолированно или в виде полихимиотерапии. Как правило, доза препарата на курс такая же, как при внутривенном введении, при этом проявления системной токсичности обычно менее выражены. Большинство протоколов заключается в проведении 1–2-недельных курсов ХИПА с перерывами между ними 2–4 нед.

В процессе ХИПА важным моментом является контроль адекватности перфузии химиопрепарата. Для этого через тот же катетер вводят радионуклидные препараты, выполняют контрольную ангиографию или КТ с контрастированием. При нарушении перфузии или значительном внепеченочном шунтировании необходима коррекция установки катетера и/или режима введения растворов.

Для определения эффективности лечения проводят обследование больного до и после каждого курса рентгеноэндоваскулярной терапии. Следует помнить, что, рекомендациям ВОЗ, наиболее объективную информацию позволяет получить повторная компьютерная томография, выполненная через 28–30 сут после окончания терапии. Этот метод следует использовать как в процессе наблюдения больных после ХИПА, так и после любого другого вида рентгеноэндоваскулярного лечения.

Данные контрольных обследований играют важную роль в выборе техники выполнения повторного вмешательства. Кроме того, они необходимы для оценки эффективности

выбранных для химиотерапии препаратов и определения необходимости их своевременной замены. Однако основным критерием эффективности проводимого лечения следует считать показатели выживаемости больных.

Результаты. По данным различных авторов, средняя продолжительность жизни больных с метастазами колоректального рака в печени составляет от 11 до 26 мес, а медиана выживаемости от 14 до 22 мес. Прогрессирование метастазов в печени удается остановить более чем у половины больных, однако они погибают от генерализации опухоли и метастазов в другие органы, как правило, в легкие и кости.

Масляная химиоэмболизация печеночной артерии

Показания и противопоказания к МХЭПА такие же, как к ХИПА. Опухолевый тромбоз ветвей воротной вены является относительным противопоказанием, так как в этом случае может быть выполнена суперселективная МХЭПА или введение масляной химиосуспензии без окклюзирования печеночной артерии.

Технические приемы МХЭПА подробно описаны в литературе. Большинство исследователей применяют двухэ-

тапную (подолевую) артериальную химиоэмболизацию с перерывом в 1–2 нед (рис. 4, а,б). Установив катетер в положении для химиоэмболизации, производят введение суспензии цитостатика с масляноконтрастным препаратом (МКП), после чего выполняют механическое окклюзирование артериальных ветвей кусочками гемостатической губки. В зависимости от объема МХЭПА используют от 5 до 15 мл липиодола. «Классическим» химиопрепаратом является доксорубин, доза которого обычно составляет 40–60 мг на процедуру. Используют также препараты платины, митомицин С, доцетоксел, гемцитабин.

Побочные эффекты и осложнения. МХЭПА сопровождается постэмболизационным синдромом, включающим боли в правом подреберье, повышение температуры тела и уровня печеночных энзимов. Его продолжительность (2–7 сут) и тяжесть зависят от плотности и объема выполненной окклюзии. Лечение симптоматическое.

При длительных болях, сопровождающихся лихорадкой, следует подумать о возможном осложнении МХЭПА. Наиболее частыми из них является печеночная или мультиорганная недостаточность, обусловленная

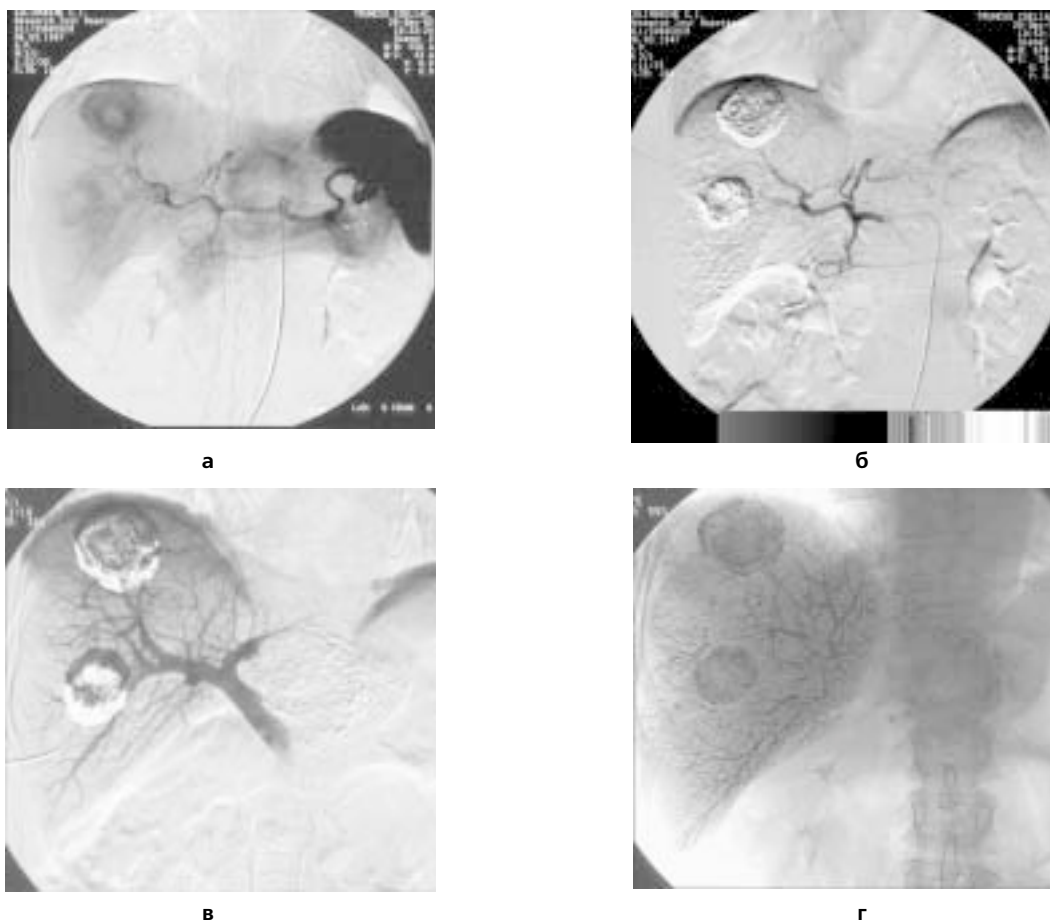


Рис. 4. Комбинированная артерио-портальная химиоэмболизация. а – при первичной ангиографии определяются два крупных метастаза в правой и один в левой доле печени. По данным КТ, в печени имеются еще несколько мелких метастатических узлов; б – первый этап подолевой МХЭПА. После химиоэмболизации правой печеночной артерии определяется накопление химиосуспензии в метастазах правой доли; в – прямая портография через 2 нед после МХЭПА: сохраняется накопление МКП в метастатических узлах; г – химиоэмболизация воротной вены: контрастируются внутривенные ветви v.portae.

массивным некрозом опухоли и недостаточными функциональными резервами печени, ишемический холецистит, холангит, инфаркт и абсцесс печени, сепсис. Редкими осложнениями являются инфаркты селезенки, ишемическое повреждение желудка и поджелудочной железы, связанные с попаданием частиц химиоэмболизата в «нецелевые» артерии.

Диагноз печеночной недостаточности устанавливают по совокупности клинико-биохимических анализов. Большинство из остальных осложнений можно обнаружить при УЗИ. При подозрении на их наличие показана чрескожная диагностическая пункция. В случае их развития и неэффективности консервативной терапии необходимо выполнить эхоконтрольное дренирование соответственно желчного пузыря, протоков или полости абсцесса. Побочные эффекты и осложнения (включая тяжелые проявления постэмболизационного синдрома) наблюдаются в 23–45% случаев, а летальность составляет не более 3–4%.

При МХЭПА используются небольшие дозы химиопрепаратов, поэтому системные токсические проявления наблюдаются редко. Гораздо чаще после множественных МХЭПА наблюдаются явления химического холецистита, холангита, гепатита. При этом для последующих курсов приходится использовать редуцированную дозу цитостатика или прекращать лечение. При повторных МХЭПА, как правило, возникают стенозы и окклюзии ветвей печеночной артерии.

Результаты. Как правило, после МХЭПА наблюдается некроз метастазов, степень которого варьирует от 20% до 60%. Полный некроз достигается, к сожалению, лишь в единичных случаях.

МХЭПА весьма эффективна при гепатоцеллюлярном раке, а также метастазах злокачественного карциноида и других нейроэндокринных опухолей в печень. Имеется лишь небольшое число публикаций, посвященных МХЭПА при метастазах в печень колоректального рака и опухолей других локализаций. При этом оценки эффективности лечения у разных авторов являются противоречивыми, а иногда и противоположными. Показатели средней продолжительности жизни варьируют от 10 до 20 мес, 1- и 2-летней выживаемости 40–60% и 20–30% (соответственно).

По нашим данным, комбинация МХЭПА с химиоэмболизацией воротной вены (рис. 4, а–г) позволяет достичь средней продолжительности жизни 20 мес, а при регулярной терапии (более 3 курсов комбинированного лечения) 30 мес. При этом показатели 2-летней выживаемости составляют 40% и 70% соответственно. Однако эти данные требуют подтверждения на больших группах больных.

5. Методы локальной терапии

Суть этих методов – локальная деструкция злокачественного очага в печени. В качестве доступов могут использоваться лапаротомия, лапароскопия, чрескожная пункция. Под контролем зрения, УЗИ, КТ выполняется

непосредственная пункция метастаза с последующим введением того или иного препарата или физическим воздействием. Общим показанием к локальной терапии является наличие 1–3 злокачественных узлов диаметром не более 3–4 см. Как уже было сказано, методы локального воздействия могут применяться в комбинации с хирургическим лечением: если невозможно удалить все метастатические узлы, то удаляют основной объем опухоли, а единичные депозиты подвергают локальной деструкции непосредственно на операции.

По механизму повреждающего действия методы локальной терапии можно разделить на химические и термические. К первым относятся внутритуморозная инъекция 96–99% этанола, уксусной кислоты, горячего контрастного вещества, химиопрепарата. Термические методы включают РЧА, микроволновую коагуляцию, лазерную абляцию, криодеструкцию.

Из химических методов наиболее распространенным является **инъекция этанола**. Метод прост и дешев. Механизмы повреждающего действия этилового спирта включают прямую деструкцию патологических клеток, а также возникновение множественных тромбозов опухолевых сосудов. Терапию этанолом успешно применяют при гепатоцеллюлярном раке на фоне цирроза печени. При метастазах колоректального рака метод имеет ограниченную эффективность, поскольку редко удается добиться равномерного распределения этилового спирта в метастазе, имеющем плотность выше, чем окружающая паренхима печени.

РЧА лишена этого недостатка и находит широкое применение в лечении метастазов колоректального рака в печень. В центрах, имеющих большой опыт РЧА, эту процедуру успешно выполняют при наличии даже 5–7 метастазов диаметром до 5–6 см, выполняя не один, а несколько сеансов РЧА-воздействия на каждый узел. Медиана выживаемости больных достигает 30 мес, а показатели 2- и 3-летней выживаемости 60% и 30% соответственно.

Другие методы термического воздействия имеют значительно меньшую популярность. Во-первых, из-за размеров оборудования для их осуществления требуется, как правило, лапаротомия. Во-вторых, распределение энергии при этих процедурах менее равномерное и не всегда позволяет создать форму шара или эллипса. В-третьих, заметно увеличивается время процедуры: криовоздействие на метастаз занимает около 40 мин по сравнению с 15–20 мин при РЧА.

6. Комбинации рентгеноэндovasкулярных и нехирургических методов терапии

Комбинация с системной терапией. Известно, что примерно 2/3 больных, получающих рентгеноэндovasкулярное лечение, погибают от прогрессирования опухоли печени. В то же время, у 1/3 пациентов злокачественное поражение печени успешно контролируется, но у них со временем возникают отдаленные метастазы; при этом локорегионарную терапию приходится прекращать.

В связи с этим многие исследователи высказывали мысль о том, что рентгеноэндоваскулярные вмешательства целесообразно дополнять системной химиотерапией.

На настоящий момент результаты можно оценить как весьма противоречивые. Так, дополнение ХИПА системной химиотерапией увеличивает показатели выживаемости к 16 мес, однако к 34 мес результаты лечения уже не отличаются. Авторы осторожно резюмируют, что «системная химиотерапия может улучшать результаты ХИПА».

Отмечено, что дополнение ХИПА внутривенным введением иринотекана приводит к большему числу положительных ответов на лечение, в связи с этим требуется дальнейшее изучение такой комбинации. Наблюдается также некоторое улучшение результатов лечения при ХИПА, дополненной системной терапией 5-фтор-урацилом.

Имеются также единичные сообщения о потенциальной эффективности ХИПА, дополненной терапией интерлейкином-2. Однако в целом регионарное введение иммунных препаратов как самостоятельно, так и в сочетании с системной и внутриартериальной химиотерапией, рассматривается на настоящий момент как экспериментальный метод с недоказанной эффективностью.

Комбинация с лучевой терапией. Исследования, проводившиеся в 70-е годы XX века, показали невысокую эффективность и большое число осложнений такой терапии. Однако в последние годы ситуация изменилась и лучевая терапия рассматривается многими авторами как эффективное дополнение локорегионарного лечения.

Интересным представляется исследование о применении сочетания ХИПА 5-фторурацилом, адриамицином и DDP с облучением дозами, постепенно повышающимися от 1 до 2 Гр до суммарной дозы 21 Гр. Авторы отметили, что частичный ответ или стабилизация наблюдались у 3/4 пациентов, а облучение 75% объема печени по такой методике не вызывало гепатотоксичности. Частота ответа на лечение у пациентов с поверхностной локализацией опухоли при использовании лучевой терапии увеличивалась с 60% до 75%. С другой стороны, эффективность любых комбинаций при новообразованиях, расположенных в глубине паренхимы печени, не превышала 25%.

До последнего времени мы не применяли целенаправленные комбинации рентгеноэндоваскулярного и лучевого воздействия. Как правило, используем лучевую терапию после того, как исчерпаны другие методы воздействия на опухоль печени, например, у больных с окклюзией печеночной артерии после множественных химиоэмболизаций и невозможности выполнить локальную инъекционную терапию. В настоящее время проводится исследование комбинации ХИПА или МХЭПА иринотеканом и облучения у больных с метастазами, резистентными к стандартным методам системной и локорегионарной терапии.

Ферромагнитная химиоэмболизация с локальной гипертермией. Этот высокотехнологичный метод предполагает, что вводимые в регионарный сосуд части-

цы ферромагнетика под воздействием магнитной установки селективно накапливаются в зоне интереса и, намагничиваясь, образуют друг с другом устойчивый конгломерат, служащий в дальнейшем основанием тромба. Затем с помощью токов СВЧ может быть достигнута локальная гипертермия этой области без нагревания окружающих тканей. Кроме этого, в состав ферроэмболизата можно включать изотоп или химиопрепарат и с помощью магнита обеспечивать их селективную доставку к опухоли.

Теоретически частицы могут быть настолько мелкими, чтобы свободно проходить через капиллярное русло. В этом случае разработка мощных направленных магнитных установок позволила бы собирать ферромагнетик в необходимой зоне после его введения в периферическую вену, что явилось бы безусловным преимуществом методики.

Однако метод является технически сложным. Во-первых, непосредственное введение ферроэмболизата в сосуды опухоли проводится в помещении с магнитной установкой, без контроля рентгеноскопии, что может сказаться на качестве и селективности эмболизации. Во-вторых, в каждом конкретном случае необходимы точные инженерные расчеты конфигурации магнитного поля для того, чтобы ферромагнетик оказался в опухоли, а не в окружающих тканях и органах. В-третьих, ферроэмболизация целесообразна в основном при хорошо отграниченных гиперваскулярных новообразованиях, имеющих крупные питающие артерии, при которых, как правило, эффективны и другие методы внутрисосудистого лечения.

Учитывая перечисленные технические проблемы, отсутствие убедительных отдаленных результатов, эффективные альтернативы в виде локальной терапии, метод не нашел широкого практического применения и по-прежнему находится в стадии клинического эксперимента.

Комбинация с методами локальной терапии. Экспериментальные работы показали, что степень повреждения опухоли методом РЧА резко возрастает, если произвести окклюзию кровотока печени. Клиническое изучение комбинаций ХИПА или МХЭПА с РЧА, микроволновой коагуляцией, криохирургическим воздействием и локальной лазеротерапией показало, что комбинация локального и регионарного воздействия способствует достижению более полного некроза злокачественной опухоли и, как уже было отмечено, всерьез рассматривается как альтернатива хирургической резекции.

Наличие отдаленных метастазов колоректального рака в печень свидетельствует о IV стадии опухоли. В связи с этим при лечении больных необходимо использовать комбинированный подход с использованием операционных, рентгеноэндоваскулярных и локальных методов противоопухолевого лечения. Такая тактика позволяет расширить возможности оказания помощи больным и добиться улучшения отдаленных результатов.

Поступила в редакцию 25.05.2005 г.