

В.Г. Конев*Главный военный клинический госпиталь МО Украины, Киев, Украина***Ключевые слова:** колоректальный рак, метастазы, печень, химиотерапия, КАМПТО.

СОВРЕМЕННЫЕ ХИМИОПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ С МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНИ

Резюме. Проанализированы возможности хирургического лечения и химиотерапии больных с метастазами колоректального рака в печени (МКРРП). На основании собственных результатов (лечение и наблюдение 67 больных с нерезектабельными МКРРП) сделан вывод о перспективности применения при лечении таких больных ингибитора топоизомеразы I КАМПТО (иринотекана) в сочетании с флуороурацилом и кальций фолинатом. При инфузии препаратов через печеночную артерию удавалось достичь минимизации токсических эффектов.

Колоректальный рак (КРР) — третий по распространенности вид рака у мужчин и женщин, особенно в экономически развитых странах мира. Число заболевших КРР в мире превышает 3,5 млн человек. Ежегодно регистрируют около 800 000 новых случаев КРР, около 440 000 больных умирают от этого заболевания [6]. Каждый год в США диагностируют около 130 000 новых случаев КРР, а в Европе — 190 000 [13, 21]. К моменту установления диагноза у 20% больных уже есть метастазы, а у 50% метастазы разовьются в дальнейшем и станут причиной смерти [2, 22]. Ежегодно в США от КРР умирают 60 000 больных [21]. В России в 1999 г. выявлено более 46 000 новых случаев КРР [6], в Украине каждый год регистрируют более 15 000 больных КРР [10]. Активная выявляемость КРР в странах СНГ составляет всего около 6%, к тому же наблюдается снижение этого показателя в течение последних 12 лет [9]. В 1996 г. в России после установления диагноза КРР в течение года умерли 35,7% больных от рака прямой кишки и 42,1% — от рака ободочной кишки [7, 9]. В Украине более 50% больных КРР умирают в первый год после установления диагноза [10].

Основным методом лечения больных КРР является хирургический, но если при раке I–II стадии прогноз в большей степени благоприятный, то при раке III стадии проведение только хирургического лечения является неэффективным. В исследованиях последних лет [28] установлено, что циркулирующие в крови опухолевые клетки обнаружены у 40%, а микрометастазы в костном мозге — у 39% больных даже при КРР I–II стадии. Проведение адъювантной химиотерапии (ХТ) для подавления роста микрометастазов после радикальной операции способствует увеличению общей и безрецидивной выживаемости. Несмотря на современные возможности хирургического лечения КРР, пред- и послеоперационной лучевой терапии, неоадъювантной и адъювантной ХТ, у многих больных КРР

III стадии развиваются рецидивы и метастазы. Наибольшее внимание исследователей в последние годы вызывают больные с метастазами КРР в печени (МКРРП). У значительной части этих больных не выявляют поражений других органов, и именно МКРРП являются причиной их смерти [18].

Классификация МКРРП и показания к оперативному лечению. Использование единой классификации МКРРП является важным фактором для сравнительного анализа эффективности различных методов лечения (системная полихимиотерапия, локорегионарное химиовоздействие и т.д.). Клиническая классификация метастазов в печени была разработана Pettavel [24], Taylor [26], Gennari и соавторами [16, 17]: I стадия — единичный метастаз, поражающий не более 25% объема печени; II стадия — множественные и билобарные метастазы объемом не более 25%, а также единичный метастаз, поражающий 25–50% объема печени; III стадия — множественные и билобарные метастазы объемом 25–50%, а также метастазы общим объемом более 50%.

По данным литературы, резектабельными МКРРП считаются солитарные и унилобарные метастазы, которые можно полностью удалить во время резекции [12, 14, 27]. Показаниями к краевой резекции печени являются поверхностно расположенные метастазы диаметром не более 5 см; наличие глубоко расположенных метастазов размерами более 5 см требует выполнения расширенных резекций печени. Использование современной хирургической техники (ультразвуковой деструктор-аспиратор, аргонный коагулятор) позволяет выполнять радикальные операции при условии, что резекция метастазов осуществляется на 1 см шире от края опухолевого узла [15] (методика «опухоль — свободные края»). Гепатэктомия с последующей трансплантацией печени при ее метастатическом поражении не дает хороших результатов в связи с ранним рецидивом заболевания [23].

Возможности хирургического лечения больных с МКРРП. Несмотря на успехи в развитии хирургической гепатологии, оперативное вмешательство на печени остается одним из самых сложных в абдоминальной хирургии. По данным зарубежной литературы, хирургическая резекция печени при злокачественном ее поражении возможна у 5–15% больных [8]. Вместе с тем публикации отечественных авторов последних лет не так оптимистичны. Так, А.А. Шалимов и соавторы на X съезде онкологов Украины (октябрь 2001 г.) сообщили о результатах 91 операции на печени, 34 (37,4%) из которых выполнены при наличии метастазов КРР в печени [11]. Специалисты ОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Россия) за последние 10 лет провели 230 операций по поводу очаговой патологии печени, из которых 114 выполнено при метастатическом раке печени, в том числе экономных резекций — 67 (58%) [5].

Противопоказанием к оперативному вмешательству при МКРРП является наличие отдаленных внепеченочных метастазов, в том числе в воротах печени и в парааортальных лимфатических узлах [14, 20, 25]. При вовлечении в процесс диафрагмы, надпочечника и почки возможно выполнение сочетанных операций [19, 20]. Радикальное удаление первичной колоректальной опухоли — главное условие резекции печени по поводу ее метастатического поражения, при этом функциональные резервы остающейся части печени должны быть достаточными. По данным литературы, после оперативного лечения по поводу МКРРП I стадии в течение 3 лет живут 73% больных, II — 60%, III — 29% [15]. Худшие результаты отмечены при расширенной гепатэктомии по сравнению с лобэктомией и резекцией печени меньшего объема, что объясняется локализацией опухолевого процесса (центрально расположенные или небольшие периферические метастазы).

Таким образом, хирургическое лечение больных с МКРРП является трудной и не до конца решенной проблемой; резектабельность МКРРП крайне мала вследствие большого количества запущенных случаев заболевания; отдаленные результаты резекций печени при ее метастатическом поражении неутешительны из-за развития рецидивов.

Методики химиовоздействия при метастатическом КРР. В течение длительного времени проблеме лечения больных с нерезектабельными МКРРП не уделяли должного внимания, паллиативные хирургические вмешательства выполняли только по жизненным показаниям. В последние годы в связи с изменением стратегии лечения и хирургической тактики появилась возможность оказывать активную помощь таким больным.

По данным литературы, наиболее часто применяемым при КРР препаратом до сих пор остается флуороурацил (ФУ), эффективность которого не превышает 20% [1]. ФУ входит практически во все стандартные и экспериментальные схемы паллиативной ХТ. Наиболее известны следующие из них: *схема клиники Мэйо* (4-недельный цикл лечения кальций фолинатом (КФ) (20 мг/м²) с последующим введением ФУ (425 мг/м²) внутривенно струйно с

1-го по 5-й день); *схема Roswell Park* (недельные циклы, включающие инфузию КФ (500 мг/м²) в течение 2 ч и внутривенное струйное введение ФУ в дозе 500–600 мг/м² через 1 ч после начала инфузии КФ); *схема Ardalan* (недельные циклы инфузии КФ в течение 24 ч раз в неделю (500 мг/м²) с одновременной 24-часовой инфузией ФУ (в дозе 2600 мг); *немецкая схема AIO* (модифицированная схема Ardalan) (8-недельный цикл, включающий 2-часовую инфузию КФ (1 раз в неделю) 500 мг/м² на 1–6-й неделе, с последующим введением ФУ в дозе 2600 мг 1 раз в неделю в виде 24-часовой инфузии); *схема Lokich* (непрерывная инфузия ФУ (300 мг/м² в сутки) в течение 10 нед и более); *схема De Gramont* (2-недельный цикл, включающий 2-часовую инфузию КФ (200 мг/м²) с последующим струйным внутривенным введением ФУ (400 мг/м²), а затем 24-часовой инфузией ФУ в дозе 600 мг/м² в 1–2-й дни).

Следует подчеркнуть, что ХТ при метастатическом КРР носит паллиативный характер; возможность излечения реальна лишь для сравнительно небольшого количества больных с единичными МКРРП, поэтому тщательное наблюдение за пациентами после радикальных операций по поводу КРР является главным условием успеха. УЗИ печени в течение 1-го года после операции следует проводить 1 раз в 2 мес. При выявлении МКРРП определяют распространенность опухолевого процесса и принимают решение о возможности операции. Этот вопрос является актуальным и в дальнейшем, поскольку в процессе ХТ у некоторых исходно неоперабельных больных с изолированным поражением печени при ответе на ХТ становится возможным проведение оперативного лечения. ХТ для большинства больных с МКРРП является единственно реальной возможностью для продления жизни. Этот метод лечения доказал свое преимущество перед симптоматической терапией.

В последние годы появились современные химиопрепараты (ХП), эффективные в лечении больных КРР. КАМПТО (иринотекан) — полусинтетический водорастворимый дериват камптотецина, относится к ингибиторам топоизомеразы I. КАМПТО является одним из наиболее эффективных противоопухолевых препаратов для лечения больных с распространенным КРР. Общая эффективность этого препарата в качестве монотерапии ранее нелеченых больных достигает 29% и существенно (до 50%) возрастает при комбинации с КФ и ФУ в невысоких дозах. При проведении комбинированной терапии снижаются проявления токсичности КАМПТО — возникновение диареи, главным образом 3-й и 4-й степени. Кроме того, большинство исследователей полагают, что КАМПТО и ФУ не обладают перекрестной резистентностью и потенцируют эффект друг друга. По данным двух больших многоцентровых исследований [6], проведенных в США и Европе, установлена эффективность комбинированного использования КАМПТО, ФУ и КФ (два последних препарата чаще вводили по схеме *De Gramont*). В на-

стоящее время сочетание КАМПТО + ФУ + КФ (модифицированная схема *De Gramont*) является стандартом первой линии ХТ при метастатическом КРР. При выборе схемы ХТ необходимо учитывать факторы, позволяющие прогнозировать ответ на лечение. Лечение больных в возрасте старше 65 лет, находящихся в тяжелом состоянии, с повышенным уровнем ЛДГ в сыворотке крови и поражением более чем одного органа можно начинать с применения одного из режимов введения ФУ и КФ либо проводить монотерапию более современным ХП [6].

Рентгеноэндovasкулярные методики при МКРРП.

Низкая эффективность традиционных методов лечения (системная ХТ и облучение) больных с МКРРП побуждает использовать другие способы паллиативного воздействия. За прошедшие годы появились технические возможности для эффективного и безопасного применения рентгеноэндovasкулярных методик при лечении МКРРП [4]. *Химиоинфузия* в печеночную артерию (ХИПА) позволяет создать высокую концентрацию цитостатика в опухоли (эффект первого прохождения) с одновременным снижением системной токсичности [3, 4, 8]. Основными факторами, влияющими на концентрацию ХП в опухоли в момент первого прохождения, являются: количество вводимого ХП, продолжительность его контакта с опухолью, площадь контакта, температура и рН среды, специфичность и избирательность ХП [4]. *Химиемболизация* печеночной артерии (ХЭПА) вызывает ишемический некроз новообразования без значительного повреждения нормальной паренхимы печени с длительной задержкой цитостатика в опухоли [3]. *Внутрипортальное введение* (ВПВ) ХП повышает эффективность воздействия на МКРРП, кровоснабжающиеся из портальной вены [1].

С 1992 по 2001 г. на лечении в проктологическом отделении Главного военного клинического госпиталя МО Украины находились 67 больных КРР (преимущественно мужчины) с нерезектабельными метастазами в печени, средний возраст которых составил 70,8 года. У 30 больных МКРРП были выявлены в период динамического наблюдения после радикальных операций в срок от 6 до 36 мес. У 37 больных метастатическое поражение печени диагностировали при обследовании либо во время операции по поводу КРР. Всем больным этой группы произведено удаление первичной опухоли.

Интервенционные радиологические процедуры выполняли на ангиографическом комплексе «Simens» (Германия). ХИПА через ангиографически установленный катетер проводили 16 пациентам, из них 11 — ФУ в дозе 10–15 мг/кг в сутки в течение 5–7 дней; ХТ по модифицированной схеме *De Gramont* — 5 пациентам: КАМПТО (180 мг/м²), разведенный в 250 мл 5% раствора глюкозы, в течение 60–90 мин; КФ (200 мг/м²) в течение 2 ч, затем ФУ (400 мг/м² болюсно, а после — 600 мг/м² продолжительной инфузией в течение 22 ч). Повторно КФ и ФУ вводили по той же схеме на следующий день. Каждому пациенту проведено 3 курса лечения КАМПТО — 1 раз в 2 нед.

ХЭПА выполняли 30 пациентам, которые получили от 1 до 5 курсов лечения цитостатиками в различных сочетаниях (ФУ, митоксантрон, доксорубин, эпирубин, цисплатин). Количество курсов зависело от переносимости и эффективности препаратов. Интраоперационную катетеризацию воротной вены (ИОКВВ) с проведением 3–5-дневного курса ВПВ ХП и ХЭПА выполнили 15 пациентам, у которых были выявлены МКРРП. Катетер в портальной вене оставляли для последующего лечения (всего 3–5 курсов). По оригинальной методике катетеризацию портальной вены осуществляют двумя способами [4] — интраоперационно через пупочную вену либо чрескосо-чреспеченочно под контролем УЗИ. Мы применяем свой способ катетеризации портальной вены через пересеченную во время операции нижнюю брыжеечную вену. Противопоказаниями к выполнению перечисленных методов лечения является объем опухоли, поражающий более 60% печени, опухолевый тромбоз воротной вены, асцит, внепеченочное распространение опухоли, гипербилирубинемия (выше 50 мкмоль/л).

ХИПА с использованием только ФУ была неэффективной — кратковременная стабилизация роста опухоли отмечена лишь у 2 пациентов из 11. В процессе лечения возникли осложнения: лекарственный гепатит и прогрессирование анемии; продолжительность жизни составила $8,0 \pm 1,5$ мес. В последнее время мы отказались от использования этой методики в связи с ее невысокой эффективностью.

Хороший эффект ХЭПА достигнут у 9, частичный у — 14 пациентов из 30. Постэмболизационный синдром устраняли путем проведения симптоматической терапии в течение 3–5 сут. Выживаемость больных этой группы составила $12,8 \pm 3,1$ мес.

После проведения ИОКВВ + ХЭПА в 4 случаях из 15 продолжалось прогрессирование роста метастазов, больные умерли в течение 6–7 мес. Лечение 11 пациентов со стабилизацией процесса в печени продолжали. Летальных случаев, обусловленных проведением процедур, не отмечено. Перед повторными курсами внутрипортальной ХТ осуществляли портографический контроль.

Системная полихимиотерапия (СПХТ) проведена 6 пациентам, которые получили по 3 курса комбинированной терапии КАМПТО, ФУ и КФ с интервалом 2 нед. У 2 больных диагностирована выраженная анемия, у 3 — отсроченная диарея, которые купированы симптоматически. Двое больных этой группы умерли через 8 мес от начала лечения (один — вследствие генерализации опухолевого процесса, другой — метастазов в головном мозге). Остальные больные прожили 12 мес.

При проведении ХТ по этой схеме отмечены такие осложнения: острый холинергический синдром (развивается в первые сутки после введения препарата), ранняя и отсроченная диарея, лейкопения и анемия. Все это вызывает крайнее напряжение механизмов адаптации у больных и отодвигает сроки проведения повторных курсов ХТ, что неблагоприятно отражается на результатах лечения. Учитывая это обстоятельство,

мы приняли решение о локорегионарном введении ХП по той же схеме. Лучшие результаты были получены при внутриартериальной инфузии КАМПТО в сочетании с КФ и ФУ через печеночную артерию. У 5 пациентов проведено по 3 курса лечения с интервалом 2 нед, при этом у всех достигнута стабилизация процесса в печени. Спустя 8 мес после начала лечения умер 1 больной от генерализации онкопроцесса; еще 1 больной, у которого помимо МКРРП выявлены метастазы в костях (тазобедренный сустав, ребра), умер через 9 мес после установления диагноза. Необходимо отметить, что локорегионарное применение КАМПТО с ФУ и КФ проводили у практически бесперспективных больных, у которых КРР был выявлен при обследовании по поводу обширного (более 60%) метастатического поражения печени. Этим больным проводили паллиативные операции (удаление первичной колоректальной опухоли с формированием анастомоза), а ХИПА — в послеоперационный период. В период проведения локорегионарной ХТ ни в одном случае не отмечено проявлений токсичности препаратов, больные находились в стационаре в течение 3–4 сут. Минимизация токсических эффектов после ХИПА КАМПТО, ФУ с КФ позволяла больным жить и работать.

Таким образом, полученные нами обнадеживающие результаты внутриартериального применения современного цитостатика КАМПТО, ФУ и КФ обосновывают реальное и значимое направление повышения эффективности лечения больных с нерезектабельными МКРРП, что способствует снижению общетоксического действия препаратов, достижению стабилизации процесса и улучшению качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Вашакмадзе ЛА, Хомяков ВН, Сидоров ДВ.** Диагностика и лечение рака прямой кишки: современное состояние проблемы. Рос онкол журн 1999; (6): 47–54.
2. **Возный ЭК, Добровольская НЮ, Кононенко ИБ.** Лекарственная терапия колоректального рака. Рос онкол журн 1998; (6): 57–61.
3. **Гранов АМ, Таразов ПГ, Гранов ДА.** Интервенционная радиология в лечении первичного и метастатического рака печени. Вестн рентгенол 1998; (2): 25–31.
4. **Жаринов ГМ, Таразов ПГ.** Регионарная внутриартериальная химиотерапия злокачественных образований. Вестн рентгенол 1999; (1): 48–52.
5. **Патютко ЮИ, Сагайдак ИВ, Котельников АГ и др.** Современные подходы к хирургическому лечению опухолей печени. Вопр онкол 1998; **44** (5): 580–3.
6. **Переводчикова НИ, Реутова ЕВ.** Химиотерапия колоректального рака. Рус мед журн 2001; **9** (22): 968–73.
7. **Старинский ВВ и др.** Злокачественные опухоли ободочной и прямой кишки в России в 1980–1996 гг.: заболеваемость, смертность, диагностика, лечение. Рос онкол журн 1998; (6): 4–9.
8. **Таразов ПГ.** Артериальная химиоэмболизация при метастазах колоректального рака в печень. Вопр онкол 2000; **46** (5): 561–6.
9. **Трапезников НН и др.** Состояние онкологической помощи населению государств СНГ. Онкология 2000; **2** (1–2): 6–10.
10. **Федоренко ЗП, Мищенко АМ, Гулак ЛЮ.** Розповсюдженість злоякісних новоутворень в популяції України. Київ, 1997. 113 с.
11. **Шалимов АА, Калита НЯ, Котенко ОГ и др.** Хирургическое лечение первичного и метастатического рака печени. Материали Х з'їзду онкологів України. Крим, 10–12 жовтня 2001. 137.
12. **Adson MA, Heerden JA.** Major hepatic resection for metastatic colorectal cancer. Ann Surg 1980; **191**: 576–83.
13. **Black RJ, Bray F, Ferlay J, et al.** Cancer incidence and mortality in the European Union: Cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. Eur J Cancer 1997; **33**: 1075–107.
14. **Foster JH, Berman MM.** Solid liver tumors. In: Major Problems in Clinical Surgery. WB Saunders. Philadelphia 1977; **22**: 82 p.
15. **Gennari L, Doci R, Bozzetti F, Binami P.** Surgical treatment of Hepatic metastases from colorectal cancer. Ann Surg 1986; **203**: 49–54.
16. **Gennari L, Doci R, Bozzetti F, Binami P.** Proposal for staging liver metastases. In: Hellman K, Eccles SA, eds. Treatment of Metastases. Problems and Prospects. Taylor and Francis. London 1985: 37–40.
17. **Gennari L, Doci R, Bozzetti F, Veronesi U.** Proposal for a clinical classification of liver metastases. Tumori 1982; **68**: 443–9.
18. **Geoghegan JG, Scheele J.** Treatment of colorectal liver metastases: Review. Brit J Surg 1999; **86**: 158–69.
19. **Hohenberger P, Schlag P, Herfarth C.** Extended resection of liver metastases in colorectal cancer. Langenbecks Arch Chirurg 1993; **378**: 101–4.
20. **Iwatsuki S, Sheahan DG, Starzl TE.** The Changing Face of Hepatic Resection. Curr Probl Surg 1989; **26**: 281–379.
21. **Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA.** Cancer statistics 1999. CA Canc J Clin 1999; **49**: 8–31.
22. **Lindmark G, Gerdin B, Pahiman L, et al.** Prognostic predictors in colorectal cancer. Dis Colon Rect 1994; **37**: 1219–27.
23. **Nordlinger B, Quilichini M, Parc R, et al.** Surgical resection of liver metastases from colorectal cancer. Int Surg 1987; **72**: 70–2.
24. **Pettavel J, Mogenthaler F.** Protracted arterial therapy of liver tumors: an experience of 107 cases over a 12-year period. Prog Klin Cancer 1978; **7**: 217–33.
25. **Roh MS.** Hepatic resection for colorectal liver metastases. Hematol Oncol Clin North Amer 1989; **3**: 171–81.
26. **Taylor I.** Studies on the treatment and prevention of colorectal liver metastases. Ann R Coll Surg Eng 1981; **63**: 270–76.
27. **Taylor I.** Colorectal liver metastases: to treat or not to treat? Brit J Surg 1985; **72**: 511–6.
28. **Vogel I, Soeth E, Ruder C, et al.** Disseminated tumor cells in the blood and/or bone marrow of patients with colorectal carcinoma are an independent prognostic factor. Ann Oncol 2000; **43**: 183.

MODERN CHEMODRUGS IN TREATMENT OF PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER WITH METASTASES IN THE LIVER

V.G. Konev

Summary. Possibilities of surgical treatment and chemotherapy of patients with colorectal cancer metastases in the liver (CCML) were analyzed. Based on author's findings (treatment and observation of 67 patients with non-resectable CCML), conclusion has been drawn that it is promising to apply topoisomerase I inhibitor KAMPTO (irinotecan) in a combination with fluoruracil and leukovorin in treatment of these patients. When drugs are infused through arteries of the liver, toxic effects can be minimized.

Key Words: colorectal cancer, metastases, liver, chemotherapy, KAMPTO.

Адрес для переписки:

Конев В.Г.

01016, г. Киев, ул. Госпитальная, 18

Главный военный клинический госпиталь
МО Украины, проктологическое отделение