

Т.Г. Фецич
А.П. Ревура
М.Г. Зубарєв
Р.Р. Ярема

Львівський національний
медичний університет імені
Данила Галицького, Львів,
Україна

Ключові слова: метастатичний колоректальний рак, метастази в печінку, резекція печінки, карциноматоз очеревини, циторедуктивна операція, інтраопераційна гіпертермічна внутрішньочеревна хіміоперфузія, мультидисциплінарний підхід, FOLFIRI, FOLFOX, оксаліплатин*, іринотекан*, капецитабін, бевацизумаб, цетуксімаб, панітумумаб.

Лікування хворих на метастатичний колоректальний рак (мКРР) залишається одним з найскладніших завдань сучасної клінічної онкології. 5-річна виживаність хворих на мКРР становить 10%. Показник медіани виживаності виріс вдвічі за останні 20 років: від 12 міс у 1989 р. до 24 міс у 2009 р. [1, 2]. Ці успіхи зумовлені новими підходами до лікування, а саме розвитком хірургії печінки, ураженої метастазами (М), застосуванням агресивнішої хіміотерапії (ХТ) (оксаліплатин, іринотекан, капецитабін) і таргетної терапії (ТТ) (бевацизумаб, цетуксімаб, панітумумаб), а також впровадженням хірургічного лікування перитонеальної дисемінації з використанням гіпертермічної внутрішньочеревної ХТ.

ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З МЕТАСТАЗУВАННЯМ КРР У ПЕЧІНКУ

Хворі на мКРР становлять значну частку серед усіх пацієнтів із даним захворюванням. Так, уже при первинній діагностиці колоректального раку (КРР) в 20–25% випадків виявляють віддалені М, серед яких 50% — ізольовані М в печінку і 20% — карциноматоз очеревини (КО) без гематогенного метастазування. Пацієнти із II–III стадією КРР становлять 60–65%. Протягом перших 2 років після лікування у 35–50% хворих на місцево-поширений КРР виявляють М в печінці, а в 25% — КО. Загалом, в процесі перебігу КРР приблизно в 50% пацієнтів виникають М в печінці [3, 4].

Для вибору лікувальної тактики при мКРР принциповим є характер метастазування — ізольова-

СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ МЕТАСТАТИЧНОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ

Резюме. Наведено огляд сучасних можливостей лікування хворих на метастатичний колоректальний рак. Детально висвітлено раціональний вибір тактики лікування пацієнтів з ізольованими метастазами у печінку хірургічним і хіміотерапевтичним методами (включаючи препарати спрямованої молекулярної дії). Новий комбінований підхід при карциноматозі очеревини — поєднання циторедуктивної операції та гіпертермічної внутрішньочеревної хіміотерапії. Акцентована провідна роль мультидисциплінарного підходу до лікування хворих на метастатичний колоректальний рак.

не (гематогенне або імплантаційне) чи поєднане (у тому числі із лімфогенним), а також загальний стан пацієнта. Враховуючи, що М в печінку зустрічаються найчастіше, вибір методу лікування залежить саме від об'єму ураження печінки. З огляду на можливість виконання хірургічного втручання метастатичне ураження печінки поділяють на 3 групи [5]: резектабельні М; «потенційно резектабельні» (після конверсійної ХТ); нерезектабельні.

За наявності у пацієнта нерезектабельних М слід враховувати їх синхронний чи метакронний характер, вираженість пухлинних проявів та загальний стан пацієнта для визначення мети лікування: продовження життя хворого, зменшення інтенсивності викликаних пухлиною симптомів, зупинка прогресування пухлинного росту чи підтримання належної якості життя. Добрий загальний стан є передумовою для вибору агресивного підходу з метою зниження інтенсивності викликаних пухлиною симптомів. Схемами вибору 1-ої лінії ХТ у такому випадку є FOLFOX або FOLFIRI, які мають схожу ефективність, але відрізняються токсичним профілем: алопеція та діарея характерні для іринотекану, а полінейропатія — для оксаліплатину.

Якщо домінуючим мотивом лікування є збереження якості життя та мінімізація проявів системної токсичності, терапія проводиться капецитабіном в монорежимі [6].

Щоразу частіше в 1-й лінії ХТ при мКРР рекомендують застосовувати антитіла до VEGF, а саме бевацизумаб, а за наявності у пацієнта «дикого» типу гена *K-RAS* — МкАТ до EGFR — цетуксімаб, панітумумаб [7–10].

Вибір 2-ї та 3-ї лінії ХТ залежить від препаратів, що застосовувалися в 1-й лінії, їх ефективності

*Оксаліплатин та іринотекан в Україні представлені у тому числі препаратами Оксаліплатин-Тева та Іринотекан-Тева компанії «Тева».

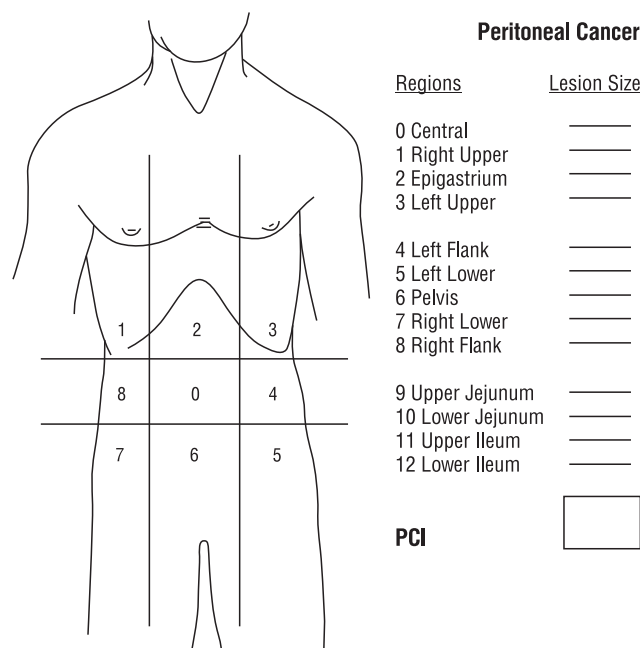
ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

й токсичності. При цьому послідовність зміни схем, із FOLFOX на FOLFIRI або навпаки, не впливає на загальну виживаність. Бевацизумаб призначають до прогресування захворювання; це в поєднанні зі схемою FOLFOX підвищує частоту об'єктивної відповіді. Хворим із «диким» типом *K-RAS* призначають анти-EGFR МкАТ (цетуксімаб), причому переважно в комбінації з іринотеканом. Крім того, панітумаб в комбінації з FOLFIRI значно підвищує загальну виживаність і час до прогресування КРР [11].

«Золотим стандартом» лікування метастатичного ураження печінки сьогодні залишається резекція печінки. Проте показання до хірургічного втручання зазнали змін. На початку цього століття пацієнтів для резекції печінки відбирали за такими критеріями: менше 3 М; локалізація в одній частці печінки; вільний від М край резекції не менше 1 см; розмір М < 3 см; безрецидивна виживаність більше 2 років; рівень раково-ембріонального антигену < 100 нг/мл.

Відповідали цим критеріям менше 10% пацієнтів з метастатичним ураженням печінки. Через 10 років такі показання до хірургічного лікування М, як їх розмір, кількість і локалізація набули другорядного значення, а необхідною умовою стало збереження як мінімум 25–30% здорової паренхіми печінки. Це зумовлено появою нових лікувальних підходів, до яких відносять двостадійну гепатектомію, доопераційну емболізацію гілок портальної вени, комбінацію хірургії з радіочастотною термоабляцією, системну або регіонарну індукційну ХТ. Як наслідок, в даний час 40% пацієнтів із М в печінці є кандидатами для хірургічного втручання [12].

Слід підкреслити домінуюче значення мультидисциплінарного підходу до лікування при мКРР. Стратифікація хворих на мКРР та індивідуалізований вибір лікувальної стратегії дозволяють покращити віддалені результати терапії (табл. 1) [1, 12].



Таблиця 1

Віддалені результати лікування хворих на мКРР [1, 12]

Показник	ХТ + ТТ	Хірургія + періопераційна ХТ
Медіана виживаності, міс	> 30	> 40
5-річна виживаність, %	15,0	30,0

У зв'язку з високою ефективністю хірургічного компонента лікування мКРР особливий інтерес представляють «потенційно резектабельні» М. З'явився термін «конверсійна терапія», яка має на меті зменшити розмір макроскопових нерезектабельних М із мінімальним пошкодженням печінкової паренхіми. Найчастіше з цією метою використовують 3 цикли FOLFOXIRI, у хворих з геном *K-RAS* «дикого» типу — з додаванням цетуксімабу [13–15].

ЛІКУВАННЯ ПРИ ПЕРИТОНЕАЛЬНІЙ ДИСЕМІНАЦІЇ КРР

Медіана виживаності хворих на КРР з КО становить 5–7 міс. Системна ХТ при КО малоефективна внаслідок незначного проникнення протипухлинних препаратів у черевну порожнину та перитонеальні М, що зумовлено існуванням перитонеально-плазматичного бар'єру [16, 17]. Для лікування при КО був розроблений новий комбінований підхід, що передбачає поєднання циторедуктивної операції (ЦО) та інтраопераційної гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії (ІГВХ).

Для стадіювання перитонеальної дисемінації Р.Н. Sugarbaker запропонував використовувати перитонеальний індекс раку (Peritoneal Cancer Index — PCI). Для визначення PCI враховуються розміри М та їх поширеність по очеревині (рисунок) [18].

Прийнято вважати, що ЦО покращує результати лікування при рівні PCI не більше 22–24 для раку товстої кишки [19, 20]. Техніку операційного втручання розробив Р.Н. Sugarbaker в 1995 р. [21]. До перитонектомії належить: видалення очеревини таза +

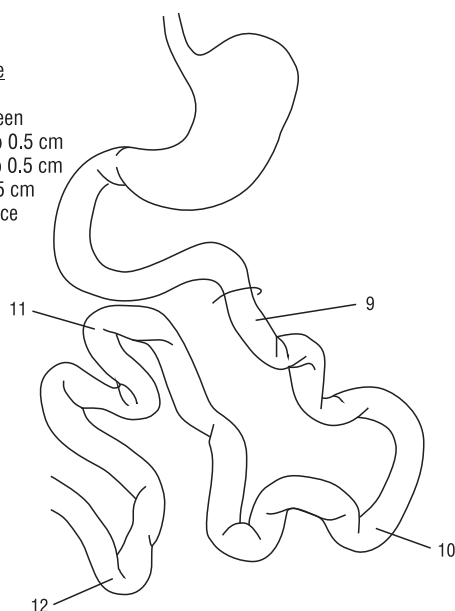


Рисунок. Перитонеальний індекс раку, стадіювання КО за Р.Н. Sugarbaker (1996 р.)

Ефективність лікування КО при ізольованому карциноматозі (без гематогенних М) [9, 23–25]

Показник	ХТ (FOLFOX, FOLFIRI)	ЦО + ІГВХ
Медіана виживаності, міс	23,9	48,0–63,0
5-річна виживаність, %	13,0	40,0–51,0

резекція товстої кишки ± гістеректомія; видалення парієтальної та вісцеральної очеревини; лівобічна верхньоквадрантна перитонектомія (очеревина купола діафрагми); правобічна верхньоквадрантна перитонектомія (очеревина купола діафрагми); оментектомія ± спленектомія; холецистектомія + резекція малого сальника.

Критерії відбору пацієнтів для ЦО: добрий загальний статус (індекс Карновського 70–90%); відсутність екстраабдомінальних М; РСІ < 22–24; обмежене ураження тонкої кишки.

Важливим прогностичним критерієм ефективності ЦО є показник повноти циторедукції (completeness of cytoreduction score — CC) [19, 22]:

- CC-0 — після циторедуктивного втручання відсутні макроскопічні пухлинні вогнища по очеревині;
- CC-1 — резидуальні вогнища до 2,5 мм;
- CC-2 — резидуальні вогнища до 2,5 см;
- CC-3 — резидуальні вогнища > 2,5 см.

Таким чином, головним завданням ЦО, як першого етапу комбінованої терапії, є максимальна циторедукція пухлини, у тому числі М (бажано до мікроскопічних резидуальних вогнищ), шляхом видалення первинної пухлини з лімфаденектомією та максимального повного видалення перитонеальних дисемінатів за допомогою проведення перитонектомії. При цьому ступінь циторедукції пухлини на очеревині є одним із визначальних прогностичних критеріїв ефективності комбінованого лікування.

Однією з найперспективніших технологій комбінованого лікування КО є ІГВХ, яку проводять відразу після закінчення хірургічного етапу комбінованого лікування в операційній під загальною анестезією. Для проведення ІГВХ використовують спеціальне обладнання, яке дозволяє одночасно проводити замкнутим стерильним контуром ІГВХ черевної порожнини з постійною підтримкою інтраабдомінальної температури перфузату 41,0–45,7°C та здійснювати безперервний моніторинг температури тіла хворого на різних рівнях. Перфузат, підігрітий до 46–47°C, подається до черевної порожнини із швидкістю 500 мл/хв. Загальний об'єм рідини становить 4–5 л фізіологічного розчину натрію хлориду і залежить від конституційних особливостей хворого. ІГВХ проводять протягом 90 хв з використанням іринотекану в дозі 400 мг/м², який вводять перед початком процедури у перфузатну рідину.

Результати багатьох проспективних досліджень, у тому числі й одного рандомізованого, показують, що комбіноване лікування хворих на КРР із КО є ефективнішим порівняно з паліативними операціями і системною ХТ, дозволяє достовірно підвищити загальну 5-річну виживаність до 40–51% (табл. 2) [9, 23–25] та покращити якість життя пацієнтів, особливо зі злоякісним асцитом [26, 27]. За останнє десятиліття новий лікувальний підхід почав швидко набувати визнання у багатьох клініках і спеціалізованих онкологічних центрах світу та був прийнятий стандартом лікування хворих на КО [28, 29].

D. Elias рекомендує використання ІГВХ в ад'ювантному режимі для хворих на КРР, у яких виявлено незалежні предиктори перитонеальної дисемінації [30]: позитивна полімеразна ланцюгова реакція у перитонеальних змивах; інфільтративний характер росту пухлини; низький ступінь диференціації пухлини (G₃); циркулярне ураження ≥ ¼ окружності стінки товстої кишки; ураження регіонарних лімфатичних вузлів (pN+); ураження серозної площею > 2,5 см².

Пацієнти без ознак прогресування, які мають високий ризик розвитку імплантаційних М, сьогодні розглядаються як кандидати для так званої second-look операції через 1 рік після видалення первинної пухлини. Показаннями до second-look операції є [31]: T₃–T₄ (особливо муцинозний рак); перфорація первинної пухлини або інтраопераційний розрив; позитивна перитонеальна цитологія; М в яєчники.

ВИСНОВКИ

1. Лікування пацієнтів із мКРР вимагає мультидисциплінарного підходу з використанням хірургічного компонента, який покращує 5-річну виживаність в 2 рази при гематогенному метастазуванні й більше ніж у 3 рази при імплантаційному метастазуванні.

2. У 1, 2, 3-й лініях ХТ пацієнтів із мКРР з метастазуванням в печінку схемами вибору є FOLFIRI або FOLFOX (все частіше в поєднанні з препаратами таргетної дії — МкАТ до VEGF або EGFR, особливо при проведенні 2–3-ої лінії лікування); за наявності перитонеальної дисемінації КРР перспективною є гіпертермічна внутрішньочерева ХТ іринотеканом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, *et al.* Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J clin oncol* 2009; **27** (22): 3677–83.
2. Leichman CG, Fleming TR, Muggia FM, *et al.* Phase II study of fluorouracil and its modulation in advanced colorectal cancer: a Southwest Oncology Group study. *J clin oncol* 1995; **13** (6): 1303–11.
3. Diaz-Rubio E. What is the optimal treatment algorithm for metastatic CRC? ESMO 13th World Congress on Gastrointestinal Cancer. Barcelona, Spain, 22–25 June 2011; (Session XVIII): 319–24.
4. Proceedings of the 2011 ECCO 16th — ESMO 36th European Multidisciplinary Cancer Congress, September 2011, Stockholm, Sweden. *European journal of cancer* 2011; **47** (Suppl. 3): S4–388.
5. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, *et al.* Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J clin oncol* 2009; **27** (11): 1829–35.
6. van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Annals of oncol* 2010; **21** (Suppl. 5): 93–7.
7. van Cutsem E, Kohne C-H, Hitre E, *et al.* Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *The New England J Med* 2009; **360** (14): 1408–17.
8. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, *et al.* Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the

first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J clin oncol* 2009; **27** (5): 663–71.

9. **Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al.** Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *The New England J Med* 2004; **350** (23): 2335–42.

10. **Saltz LB, Clarke S, Dnaz-Rubio E, et al.** Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J clin oncol* 2008; **26** (12): 2013–9.

11. **Lopez-Gymez M, Merino M, Casado E.** Long-term treatment of metastatic colorectal cancer with panitumumab. *Clinical Medicine Insights: Oncology* 2012; **6**: 125–35.

12. **Poston GO.** Surgery for liver metastases: How far should the surgeon go? ESMO 13th World Congress on Gastrointestinal Cancer. Barcelona, Spain, 22–25 June 2011; (Session XIX): 333–5.

13. **Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al.** Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLF-FOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. *J clin oncol* 2007; **25** (13): 1670–6.

14. **Folprecht G.** Cetuximab and FOLF-FOXIRI: Dose-escalation study in previously untreated patients with metastatic colorectal cancer. Highlights from the «ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium». Orlando, FL, USA. January 22–24, 2010; Abstract 480.

15. **Kemeny NE, Melendez FDH, Capanu M, et al.** Conversion to resectability using hepatic artery infusion plus systemic chemotherapy for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J clin oncol* 2009; **27** (21): 3465–71.

16. **Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, et al.** Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies. Results of the EVOCAPE 1 Multicentric Prospective Study. *Cancer* 2000; **88** (2): 358–63.

17. **Koppe MJ, Boerman OC, Oyen WJG, Bleichrodt RP.** Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: incidence and current treatment strategies. *Annals of surgery* 2006; **243** (2): 212–22.

18. **Jacquet P, Sugarbaker PH.** Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer treat res* 1996; **82**: 359–74.

19. **Sugarbaker PH.** Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Seminars in surgical oncol* 1998; **14** (3): 254–61.

20. **Cotte E, Passot G, Gilly F-N, Glehen O.** Selection of patients and staging of peritoneal surface malignancies. *World J gastrointest oncol* 2010; **2** (1): 31–5.

21. **Sugarbaker PH.** Peritonectomy procedure. *Annals of Surgery* 1995; **221** (1): 29–42.

22. **Glehen O, Gilly F-N.** Quantitative prognostic indicators of peritoneal surface malignancy: carcinomatosis, sarcomatosis, and peritoneal mesothelioma. *Surgical Oncol Clin North America* 2003; **12** (3): 649–71.

23. **Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, et al.** Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol* 2009; **27** (5): 681–5.

24. **Ripley RT, Davis JL, Kemp CD, et al.** Prospective randomized trial evaluating mandatory second look surgery with HIPEC and CRS vs. standard of care in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases. *Trials* 2010; **11**: 62.

25. **Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, et al.** Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol* 2005; **23** (22): 4866–75.

26. **McQuellon RP, Loggie BW, Fleming RA, et al.** Quality of life after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy (IPHC) for peritoneal carcinomatosis. *Europ j surgical oncol* 2001; **27** (1): 65–73.

27. **McQuellon RP, Loggie BW, Lehman AB, et al.** Long-term survivorship and quality of life after cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Annals of surgical oncol* 2003; **10** (2): 155–62.

28. **Elias D, Gilly F-N, Boutitie F, et al.** Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol* 2010; **28** (1): 63–8.

29. **Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker PH, et al.** Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. *Annals of surgical oncol* 2007; **14** (1): 128–33.

30. **Elias D, Goere D, Di Pietrantonio D, et al.** Results of systematic second-look surgery in patients at high risk of developing colorectal peritoneal carcinomatosis. *Annals of surgery* 2008; **247** (3): 445–50.

31. **Sugarbaker PH.** Second-look surgery for colorectal cancer: revised selection factors and new treatment options for greater success. *International journal of surgical oncology* 2011; Epub (915078): 1–8.

MODERN MANAGEMENT OF METASTATIC COLORECTAL CANCER

*T.H. Fetsych, A.P. Revura, M.H. Zubariyev,
R.R. Yarema*

Summary. *A comprehensive review on modern management of metastatic colorectal cancer is given in the article. The review particularly highlights a rational treatment strategy for patients with isolated liver metastases. This strategy involves liver resection, chemotherapy and targeted agents. A new combined therapy for peritoneal carcinomatosis includes application of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. It is emphasized on primary importance of multidisciplinary approach in treatment of patients with metastatic colorectal cancer.*

Key words: metastatic colorectal cancer, liver metastases, liver resection, peritoneal carcinomatosis, cytoreductive surgery, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, multidisciplinary approach.

Адреса для листування:

Фещич Т.Г.

79019, Львів, вул. Пекарська, 69

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького