

Г.В. Бондарь
Ю.В. Думанский
И.Е. Седаков
Р.В. Ищенко
А.В. Сидюк
С.Д. Васильев

Донецкий областной
противоопухолевый центр,
Донецк, Украина

Ключевые слова:

колоректальный рак,
внутриартериальная
полихимиотерапия, метастазы
в печень, флуороурацил,
полипластин.

ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНАЯ ПОЛИХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ С МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНИ

Реферат. С целью повышения эффективности паллиативного лечения больных колоректальным раком с метастатическим поражением печени разработан и внедрен в практику метод проведения локорегионарной внутрипеченочной химиотерапии. Представлены непосредственные и отдаленные результаты его применения у 86 больных: при снижении системных токсических эффектов объективный ответ (частичный эффект, стабилизация процесса) достигнут у $71,2 \pm 5,6\%$ пациентов, медиана выживаемости 16,2 мес, 3-летняя выживаемость — 6,7% (95% ДИ 0–13,4%).

В XXI в. существенно обновился арсенал лекарственных средств. В практике лечения больных колоректальным раком (КРР) нашли применение современные антиметаболиты (производные фторпиримидинов, антифолаты, прямые ингибиторы тимидилат синтетазы), производные платины, таксаны, а также началось применение целевых препаратов молекулярного действия [7]. За последние годы изменились методики оценки степени распространения болезни и контроля эффективности лечения; в связи с появлением новых препаратов и режимов лечения изменился спектр токсичности, что требует пересмотра и обобщения этих показателей. К сожалению, по ряду объективных причин (в основном экономического характера) опыт применения современных химиотерапевтических схем в Украине недостаточен и не систематизирован.

Метастазы в печень (МП) формируются у каждого третьего больного злокачественной опухолью, причем при раке желудка-кишечного тракта этот показатель составляет 50%, раке яичника — 25–58%, раке молочной железы — 54%, раке легкого — 40% [1, 3, 7].

Введение в клиническую практику новых препаратов позволило увеличить эффективность химиотерапии (ХТ) при распространенном КРР. Появилась возможность проведения эффективной ХТ 2-й линии, увеличения времени контроля над болезнью. Не утратил до настоящего времени своей роли и флуороурацил (ФУ). Однако продолжительность жизни больных увеличилась незначительно, 5-летняя выживаемость остается низкой (не более 5%) [4, 6, 7].

Лечение пациентов с МП по-прежнему представляет сложную и недостаточно разработанную проблему современной онкологии. Ряд авторов полагает, что успешному решению этой проблемы в значительной мере препятствовал изначально неправильный подход многих клиницистов, которые рассматривали пациентов со вторичными поражениями печени как инкурабельных, ограничиваясь

симптоматической терапией. В настоящее время в лечении таких пациентов применяют различные методы: хирургические (резекция печени, трансплантация, криодеструкция), рентгенэндоваскулярные (хемииэмболизация различными композициями химиопрепаратов (ХП)), консервативные (системная ХТ, лучевая терапия) [4–8]. Существуют аргументы «за» и «против» каждого из них. Так, в большинстве наблюдений показанием к выполнению резекции печени являются метастазы КРР, так как при этом злокачественном новообразовании чаще выявляются солитарные МП. Противопоказанием к оперативному вмешательству считают наличие отдаленных внепеченочных метастазов, в том числе в парааортальные лимфоузлы. Вторым условием целесообразности резекции является радикальное удаление первичного очага, что тесно связано с важнейшей стороной определения показаний к расширенной резекции печени, а именно состоянием больного [8]. До настоящего времени проблема расширенных резекций печени связана с опасностью значительной кровопотери и желчеистечения, являющихся причиной тяжелых осложнений, таких как надпеченочные абсцессы, раневая инфекция, наружные желчные свищи, печеночно-почечная недостаточность, пневмония, коагулопатия. Частота послеоперационных осложнений — 7–38%, послеоперационная летальность — 4–8% [5, 6]. Достаточно эффективным циторедуктивным действием при МП является регионарная внутриартериальная полихимиотерапия (ВАПХТ) [2, 4, 6, 7], однако катетеризация печеночной артерии и собственно ВАПХТ также могут сопровождаться рядом осложнений, снижающих эффективность лечения.

Цель исследования — обеспечение возможности максимального снижения количества местных и системных осложнений, связанных с катетеризацией печеночной артерии и проведением ВАПХТ.

В Донецком областном противоопухолевом центре (ДОПЦ) разработан и внедрен в клиниче-

скую практику способ катетеризации печеночной артерии, который позволяет снизить до минимума количество осложнений за счет обеспечения возможности ангиостомии практически во всех анатомических вариантах расположения и длины желудочно-сальниковой артерии. Поставленная цель исследования решается тем, что катетер в собственную печеночную артерию проводят через желудочно-сальниковую артерию, предварительно отсепаровав ее путем лигирования пристеночных ветвей в каудальном направлении до уровня второй пристеночной ветви правой желудочно-сальниковой артерии. Длина препарированной части сосуда составляет в среднем от 5 до 7 см. После катетеризации собственной печеночной артерии выводят культю артерии с катетером через сформированный тоннель в круглой связке печени в контрапертурный прокол в правом подреберье и оставляют в таком состоянии на весь срок лечения. Таким образом, с одной стороны обеспечивают возможность транспорта ХП непосредственно к органу-мишени, с другой — ограничивают препарированный артериальный сосуд от свободной брюшной полости. Цель достигается благодаря мобилизации правой желудочно-сальниковой артерии в дистальном направлении с предварительным пересечением сосуда. Формирование ангиостомы с помощью тоннеля в круглой связке печени практически исключает возможность развития кровотечения и образования гематом при извлечении катетера.

Непосредственно оперативное вмешательство осуществляют следующим образом. Производят верхне-срединную лапаротомию с ревизией органов брюшной полости. При наличии МП выполняют катетеризацию собственной печеночной артерии. Для этого выделяют правую желудочно-сальниковую артерию по Ecker с соавт. (1962), рассекают ее стенку, вводят в указанную артерию катетер. Проводят катетер из правой желудочно-сальниковой артерии через желудочно-двенадцатиперстную артерию в собственную печеночную артерию. Наличие катетера в собственной печеночной артерии контролируют пальпаторно. Обычно длина введенного катетера составляет 12–14 см. Катетер фиксируют в правой желудочно-сальниковой артерии посредством лигатур. Последние не срезают, оставляя концы более 12–15 см. В круглой связке печени при помощи металлического бужа с оливой на конце формируют тоннель в продольном направлении. Выводят на переднюю брюшную стенку, через сформированный тоннель в контрапертурный прокол, конец мобилизованной правой желудочно-сальниковой артерии с введенным в нее катетером с помощью подтягивания за длинные концы лигатур и фиксации последних в коже. Место сопоставления края желудочно-сальниковой артерии фиксируют 3–4 шелковыми швами к отверстию в пупочной вене для адекватного формирования ангиостомы. Выведение катетера на переднюю брюшную стенку через круглую

связку печени обеспечивает возможность удаления катетера в дальнейшем (после завершения ХТ) без повторной операции. Выведенный на переднюю брюшную стенку катетер фиксируют к коже, лапаротомную рану ушивают послойно наглухо. После восстановления перистальтики кишечника (в среднем 2–4 сут) начинают ВАПХТ.

Селективную ВАПХТ проводили с 5-го дня после операции по модифицированной схеме, разработанной в ДОПЦ. Наиболее часто в качестве препаратов 1-й линии применяли ФУ и полиплатилен (препарат платины). Комплексное лечение больных предполагало проведение до 4 последовательных курсов ВАПХТ. По данным ДОПЦ, оптимальным является введение ХП по принципу: «один день — один препарат». При этом ежедневно в режиме непрерывной длительной инфузии с применением дозаторов лекарственных веществ ДШ — 07 или UN2/50 вводили суточную дозу препарата с сохранением курсовой дозы по разработанной схеме: 1-й день — полиплатилен 150 мг внутриаартериально, 100 мг внутривенно, 7-й день — 50 мг внутриаартериально, 200 мг внутривенно; 2-, 3-, 5-, 8-й дни — ФУ — 500 мг, 6-, 9-й дни — 750 мг. Длительность каждого курса составляла 9 сут. При плохой переносимости ПХТ снижали разовую дозу ХП с сохранением курсовой дозы за счет увеличения числа дней введения. Интервалы между курсами — 3 нед.

Существенным моментом в достижении позитивного ответа и снижении токсического действия ХП явилось то, что для ВАПХТ применяли их липосомальные формы. В перерывах между внутриаартериальным введением ХП в течение всего времени нахождения катетера в артерии вводили гепарин (5000 ЕД на 10 мл физиологического раствора NaCl) в дозе 0,2–0,3 мл через каждые 3 час. В дни внутриаартериального применения ФУ за 1 час до планируемой инфузии внутриаартериально вводили кальций фолинат (100 мг/м²).

Дополнительным лечебным мероприятием явилось введение метиленовой сини интраоперационно, так как это контрастное вещество обладает бактерицидным и бактериостатическим эффектом; кроме того, учитывая, что содержимое желчных протоков в 27,2% имеет сапрофитную кокковую флору, в лечебную стратегию наряду с ВАПХТ было включено введение антибиотиков широкого спектра действия — цефалоспоринов, фторхинолонов.

В нашей клинике разработаны и с успехом применяются оригинальные способы профилактики местных и системных осложнений ВАПХТ (Патент Украины № 63156А от 15.01.2004 г.). Сущность способа состоит в одновременном внутриаартериальном введении противоопухолевых ХП и средств, обеспечивающих нормализацию реологических свойств крови, улучшающих трофику тканей в перфузируемой зоне: анестетиков, антикоагулянтов, кортикостероидов, гиперосмолярных диуретиков, фолиевой кислоты, антибиотиков и антигистаминных препа-

ратов, а также препаратов, улучшающих микроциркуляцию. Наряду с внутриаартериальным введением указанных препаратов, перорально пациентам назначали натуральный биологически активный комплекс витаминов, минералов, аминокислот и растительных волокон, получаемый из зародышей пшеницы по специальной технологии — оригинальный препарат «Биовит», разработанный сотрудниками кафедры онкологии Донецкого государственного медицинского университета (Патент Украины № 4100А от 15.08.2001 г.). При наличии химических дерматитов различной степени выраженности, наряду с внутриаартериальным введением ангиопротекторов, использовали аппликации противопалительных и стероидных мазей (левосин, целестодерм и другие) на участки поражения.

При наличии осложнений, сопровождавшихся выраженным местным болевым синдромом, дважды в сутки в режиме непрерывной длительной инфузии назначали по 10,0 мл 1% раствора лидокаина. В качестве вазодилатационных и дезагрегационных препаратов применяли внутриаартериальное введение трентала (по 100 мг) и реополиглукина в течение 1 час до начала инфузии ХП.

Вышеуказанным способом проведено лечение 86 больных. Осложнения выявлены у 17 (19,72%). Наибольшее количество осложнений (8–47% для разных видов токсичности) было связано с общетоксическим действием ХП. У 6 (35,29%) больных возникли осложнения, связанные с пребыванием катетера в сосуде: у 3 — тромбоз катетера в раннем послеоперационном периоде, у 1 — артериит, у 1 — стойкий ангиоспазм, у 1 — пролежень сосуда. В связи с некорректной установкой внутриаартериального катетера у 1 больного был зафиксирован ожог мягких тканей по ходу поясничных артерий. Местные реакции в виде дерматита выявлены у 1 больного, функциональные нарушения также в 1 случае. Сенсорные нарушения зафиксированы не были. Благодаря разработанному методу при снижении системных токсических эффектов объективный ответ (частичный эффект, стабилизация процесса) достигнут у 71,2 ± 5,6% пациентов; медиана выживаемости 16,2 мес, 3-летняя выживаемость — у 6,7% (95% ДИ 0–13,4%).

ВЫВОДЫ

1. Новым в предложенном решении является формирование мобилизованной культи сосуда для катетеризации; таким образом практически исключается возможность развития кровотечения и образования гематом при извлечении катетера, а также изменение положения антрального отдела желудка.

2. Преимущества предложенного способа заключаются в обеспечении максимальной безопасности

и снижении риска развития кровотечения или образования гематомы при извлечении катетера после окончания лечения, в отсутствие тромбоэмболических осложнений.

3. Применение разработанного метода улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения больных КРР с МП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ганцев ШХ. Онкология: Учебник. М: Медицинское информативное агентство, 2004. 516 с.
2. Гаспарян СА, Островерхов ГЕ, Трапезников НН. Регионарная длительная внутриаартериальная химиотерапия злокачественных опухолей. М: Медицина, 1979: 124–6.
3. Комаров ФИ, Хазанов АИ, Калинин АВ. Болезни органов пищеварения и системы крови. / Под ред: ФИ Комарова / М: Медицина, 1996. 528 с.
4. Малиновский НН, Северцев АН, Брехов ЕИ и др. Циторедуктивная хирургия злокачественных опухолей печени: интраартериальная регионарная и гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиотерапия. Кремлевская медицина: Клин вестник 2000; (2): 7–12.
5. Патютко ЮИ, Котельников АГ, Лазарев АФ. Резекции печени с предоперационной химио- и биотерапией по поводу метастазов колоректального рака в печени. Анналы хирургической гепатологии 2008; 13 (3): 67–8.
6. Патютко ЮИ, Пылев АЛ, Сагайдак ИВ. Современные подходы к лечению метастазов колоректального рака в печени. Вестник хирургической гастроэнтерологии 2008; (4): 14–28.
7. Тюляндин СА, Моисеенко ВМ. Практическая онкология: избранные лекции. СПб: Центр ТОММ, 2004. 784 с.
8. Шалимов АА, Шалимов СА, Нечитайло МЕ и др. Хирургия печени и желчевыводящих путей. К: Здоров'я, 1993. 512 с.

INTRAAORTHERIAL CHEMOTHERAPY OF THE COLORECTAL CANCER WITH HEPATIC METASTASIS

G. V. Bondar, U. V. Dumanskiy, I. E. Sedakov, R. V. Ishchenko, A. V. Sidiuk, S. D. Vasilev

Summary. To enhance the effectiveness of palliative treatment of colorectal cancer patients with metastatic liver disease, the method of locoregional intrahepatic chemotherapy was developed and put into practice. The early and late results of its application in 86 patients: with a decrease in systemic toxicity are presented. Objective response (partial response, stabilization of the process) was achieved in 71,2 ± 5,6% of patients, median survival 16,2 months, and 3-year survival rate — in 6,7% (95% CI 0–13,4%).

Key Words: colorectal cancer, intraarterial chemotherapy, hepatic metastases, fluorouracil, polyplattillen.

Адрес для переписки:

Ищенко Р. В.
83092, Донецк, ул. Полоцкая, 2А
Донецкий областной противоопухолевый центр