

## КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ С МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНЬ

Проф. Ю. А. ВИННИК, проф. Т. Н. ПОПОВСКАЯ

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

**Освещена проблема хирургического лечения метастазов в печени при колоректальном раке. Показано, что современные лекарственные технологии с использованием моноклональных антител к эпидермальному и сосудистому фактору роста позволяют перевести достаточно большой процент метастазов в печени из нерезектабельных в резектабельные, что значительно повышает продолжительность жизни больных метастатическим колоректальным раком.**

*Ключевые слова:* колоректальный рак, метастазы в печени, резекция метастазов, моноклональные антитела.

Рак толстой кишки (колоректальный рак — КРР) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей во всем мире. В Украине ежегодно регистрируется около 9 тыс. первичных случаев КРР и около 6 тыс. пациентов умирают от данной патологии, 25% из них имеют метастазы на момент первичного обращения к врачу. По прогнозам специалистов Национального института рака смертность от КРР в нашей стране будет возрастать в ближайшие 10 лет.

По данным Харьковского областного клинического онкологического центра заболеваемость КРР за последние 5 лет стабильная и составляет около 1000–1200 человек в год. Из них количество пациентов с III–IV стадиями превышает 50%.

Национальный канцер-регистр Украины сообщает, что около трети случаев рака толстого кишечника выявляются в запущенной стадии заболевания. Представленная на рис. 1 пятилетняя выживаемость при различных стадиях заболевания наглядно демонстрирует зависимость продолжительности жизни от распространенности злокачественного процесса.

Известно, что метастазирование КРР возможно в легкие, кости, головной мозг, однако основной мишенью для метастазов является печень. У 15–25% пациентов метастазы в печени имеются к моменту установления диагноза, из них при III–IV стадиях у 50–75%. В последующем у 50% пациентов после резекции толстой кишки обнаруживаются синхронные или метакронные метастазы в печени. Средняя продолжительность жизни при нелеченных метастазах в печень составляет 2–6 мес и только у 7% таких пациентов более 1 года.

Единственным потенциально радикальным методом лечения изолированных метастазов в печени является резекция органа, благодаря чему пятилетняя выживаемость увеличивается с 5 до 50%. Данный тезис подтверждается и более ранним анализом результатов хирургического лечения метастазов печени в ведущих клиниках Европы

и США: по данным J. Sheele et al., выживаемость при выполненной операции достигает 38% (при 0%-ном результате в случае отсутствия операции), M. A. Adson et al. регистрируют 25%-ную выживаемость [1, 2].

Следует отметить, что у большинства пациентов на момент обращения к врачу метастазы являются нерезектабельными. Возможность хирургического лечения метастазов определяется их количеством. Множественные узлы значительно ухудшают прогноз и являются одной из основных причин отказа от активной хирургии. Однако наличие множественных узлов, распространяющихся в одной анатомической области печени, с точки зрения многих хирургов, не является противопоказанием к хирургическому лечению.

Таким образом, имеются определенные показания к резекции метастазов печени при КРР.

Основные:

- MTS колоректального рака;
- солитарные метастазы;
- поражение одной доли;
- размеры метастазов < 8 см в диаметре;

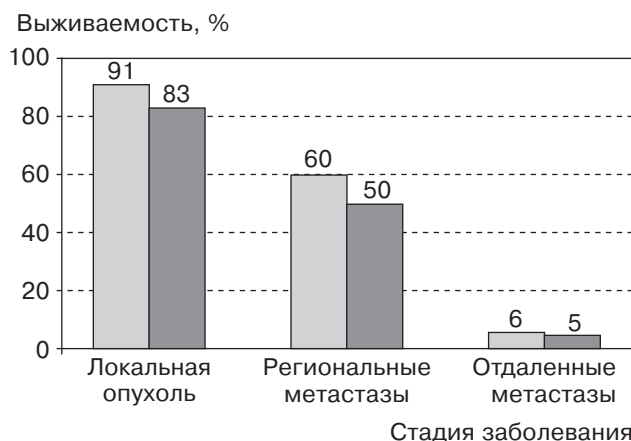


Рис. 1. Пятилетняя выживаемость при колоректальном раке: □ — толстая кишка; ■ — тонкая кишка

возможность получить гистологически чистый край резекции, т. е. > 1 см;  
 нормальная функция печени;  
 интервал между 1-й резекцией > 1 года;  
 СЕА < 100 ng/ml;

**Расширенные:**

метастазы неколоректального рака;  
 мультифокальное поражение;  
 билобарное поражение;  
 синхронные метастазы;  
 прямое прорастание в близлежащие органы.

**Относительные:**

наличие резектабельных экстрагепатических новообразований.

Противопоказания для резекции метастазов в печени определяются наличием нерезектабельных структур или недостаточным объемом остающейся паренхимы органа (< 30 %).

В последние годы появились технологии, позволяющие перевести часть нерезектабельных метастазов в резектабельные путем уменьшения размеров метастазов при использовании лекарственной терапии.

Прогресс в применении новых схем химиотерапии, используемых при лечении метастатического КРР (от простого 5-фторурацила или схем на основе иринотекана до более сложных комбинированных схем, таких как FOLFIRI или FOLFOX), привел к увеличению частоты ответа и, следовательно, частоты выполнения резекции печени [3].

Еще более существенное увеличение резектабельных печеночных метастазов обуславливает применение в составе лекарственной терапии так называемых таргетных препаратов.

Известно, что клетка злокачественной опухоли обладает целым рядом морфологических, иммунофенотипических и цитохимических особенностей, отличающих ее от нормальной. Наиболее важным свойством неопластической клетки является возможность самостоятельно синтезировать факторы роста, при этом отмечается гиперэкспрессия рецепторов клеточной поверхности, передающих ростовые сигналы внутрь клетки, что делает раковую клетку чувствительной к таким уровням ростового фактора, которые в норме не могут запустить пролиферацию. Одним из ключевых рецепторов передачи сигнала пролиферации является рецептор к эпидермальному фактору роста (EGFR). Он имеет экстрацеллюлярную часть, соединяющуюся с фактором роста или другим лигандом, трансмембранную и интрацеллюлярную часть, представляющую собой фрагмент тирозинкиназы С, активация которой является пусковым моментом передачи пролиферативного сигнала на Ras-белки, транслирующие сигнал от рецептора в ядро клетки к факторам транскрипции. Блокирование каждого из этапов передачи пролиферативного сигнала приводит к остановке клеточного цикла и апоптозу опухолевой клетки [4].

Для блокировки экстрацеллюлярной части EGFR разработан препарат цитуксимаб (эрбитукс), который представляет собой химерное моноклональное антитело IgG.

В исследованиях II фазы с использованием препарата эрбитукс в комбинации со стандартными схемами лечения метастатического КРР первой линии наблюдали частоту ответа до 79% и частоту выполнения резекции с радикализмом до 34% [5].

По результатам, полученным в исследовании CRYSTAL, у пациентов с изолированными метастазами в печень добавление препарата эрбитукс позволило достичь частоты ответа 77% [6]. Важно, что использование препарата не привело к увеличению риска хирургических и послеоперационных осложнений. В отличие от эрбитукса, другие биологические препараты ассоциируются с некоторыми побочными эффектами, такими как повышенная кровоточивость, тромбоэмболические события, перфорация кишки, а также периоперационными осложнениями (плохое заживление ран). Поскольку подобное лечение не должно применяться как минимум 6–8 нед до операции, такая отсрочка может привести к прогрессированию болезни, и метастазы могут стать нерезектабельными.

Известно, что прогрессирование опухоли невозможно без васкуляризации, именно во время васкулярной фазы неопластического процесса отмечается ее быстрый рост и метастазирование. Ангиогенная активность в опухоли обусловлена сложнейшим балансом между индукторами (ростовые факторы, ангиогенин, интерлейкины, простогландины, эстрогены и т. д.) и ингибиторами (p53, Rb, интерфероны, тканевые ингибиторы металлопротеиназ и т. д.). Наиболее изученным индуктором ангиогенеза является ростовой фактор сосудистого эндотелия (VEGF), который считается главным ангиогенным фактором как в нормальных, так и в патологических условиях.

Первым антиангиогенным препаратом, прошедшим все стадии клинических исследований и зарегистрированным в Украине, является бевацизумаб (авастин) [7]. Препарат показал свою эффективность при резистентном к антрациклинам раке молочной железы, гормонорезистентном раке простаты, раке почки, раке легкого, КРР в комбинации с полихимиотерапией.

Примером успешного лечения метастатического рака прямой кишки является история болезни больного А. 1948 г. рождения, который в марте 2008 г. обратился в абдоминальное отделение Харьковского областного клинического диспансера с жалобами на появление общей слабости, тяжести в области печени, вздутие живота после приема пищи, отрыжку.

Из анамнеза известно, что в январе 2006 г. больному был диагностирован рак прямой кишки T4N1M0. Произведена внутрибрюшная резекция прямой кишки в одном из хирургических стационаров г. Харькова. При гистоло-

гическом исследовании установлена высокодифференцированная аденокарцинома. В качестве адьювантной терапии больной получил 2 курса кселоды из расчета  $2500 \text{ мг/м}^2$  поверхности тела в сут. В течение последующих 2 лет чувствовал себя удовлетворительно.

При поступлении в абдоминальное отделение больному проведено полное клинико-инструментальное обследование. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости в правой доле печени (S5–6–7) лоцировался конгломерат образований размерами  $116 \times 70 \times 63 \text{ мм}$ . Лимфоузлы брыжейки, забрюшинные и параортальные не изменены. На обзорной томограмме с контрастным усилением ультравистом 370 в прямой проекции определялись печень размером  $213 \times 120 \text{ мм}$ , в S6–7 неправильной формы, неоднородные гиподенсивные образования сливного характера общим размером  $91 \times 81 \times 64 \text{ мм}$ , немногочисленные (до 3) параортальные лимфузлы диаметром до 9 мм; внутripеченочные желчные протоки не были расширены (рис. 2).

Больному назначена системная лекарственная терапия: оксалиплатин  $130 \text{ мг/м}^2$  — 1-й день, капецитабин  $2000 \text{ мг/м}^2$  в сут 1–14-й день (XELOX) в сочетании с бевацизумабом  $5 \text{ мг/кг}$  каждые 2 нед.

На контрольном УЗИ через 6 нед (2 протокола XELOX и 3 введения авастина) в S6 определялось одно тканевое образование размерами  $78 \times 57 \times 60 \text{ мм}$ . Учитывая положительную динамику в течении заболевания, терапия была продолжена еще на 3 нед, после чего контрольное УЗИ показало более значительное сокращение объема тканевого образования в S6 печени — до  $62 \times 44 \times 60 \text{ мм}$ .

После проведения еще 2 курсов XELOX и 3 введений авастина размеры опухолевого образования в печени сократились незначительно — до  $63 \times 41 \times 54 \text{ мм}$ . С целью уточнения распространенности и характера опухолевого

очага произведена компьютерная томография (КТ) с контрастным усилением ультравистом 370. На сериях, представленных КТ брюшной полости и забрюшинного пространства, печень не увеличена в размерах, в S6–7 определяется мультифокальное гиподенсивное патологическое объемное образование сливного характера неправильной формы, умеренно накапливающее контрастное вещество, с некоторыми участками обызвествления в центральных отделах размерами  $43 \times 35 \text{ мм}$ . Свободной жидкости в брюшной полости не было. Определялись единичные параортальные лимфузлы до 12 мм в диаметре (рис. 3).

Учитывая отсутствие дальнейшего уменьшения объема опухолевого образования, одноочаговую локализацию, больному предложили чрескожную радиочастотную абляцию метастаза печени, которая была произведена в Запорожском областном клиническом онкологическом диспансере. Цитологическое заключение по биопсии после абляции: клеточный детрит. На контрольной КТ через 2 мес с контрастным усилением ультравистом 370 установлено: печень расположена обычно, незначительно увеличена (правая доля  $159 \text{ мм}$ , левая —  $92 \text{ мм}$ ), контуры неровные, бугристые; структура нарушена — в правой доле по латеральной поверхности определяется обширный очаг неправильной формы сливного характера с участками клиновидной формы с четкими, ровными и относительно однородными по структуре контурами, прилежащий широким основанием к капсуле, признаков накопления контрастного препарата в печени не выявлено (рис. 4). Заключение: КТ-признаки послеоперационного состояния, единичный очаг в печени после термоабляции с тенденцией к кистозной трансформации.

В настоящее время больной находится под наблюдением в ХОКОД, чувствует себя удовлетворительно, жалоб не предъявляет.

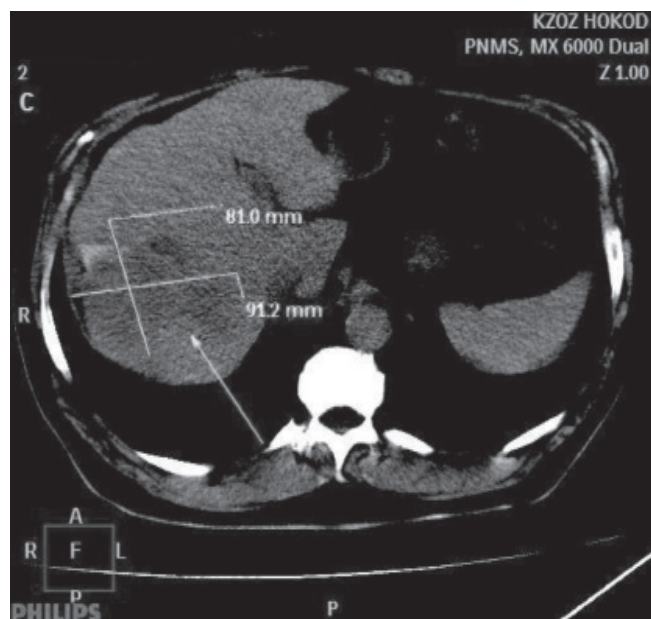


Рис. 2. Компьютерная томограмма больного А. до начала лечения

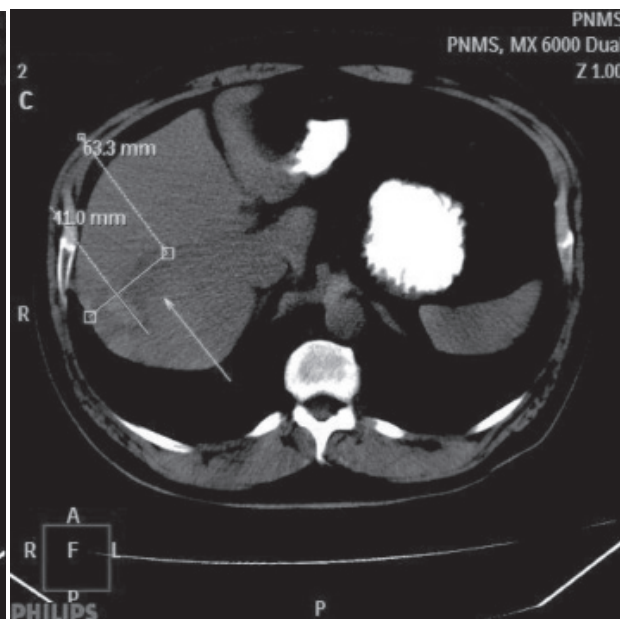


Рис. 3. Компьютерная томограмма больного А. в динамике

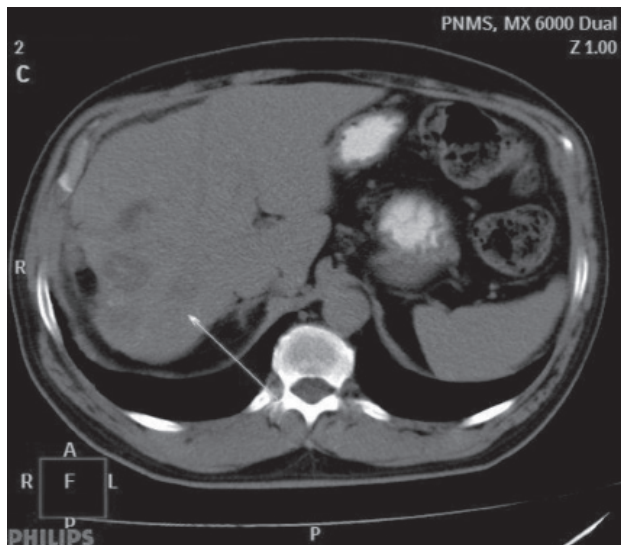


Рис. 4. Компьютерная томограмма больного А. после термоабляции метастаза печени

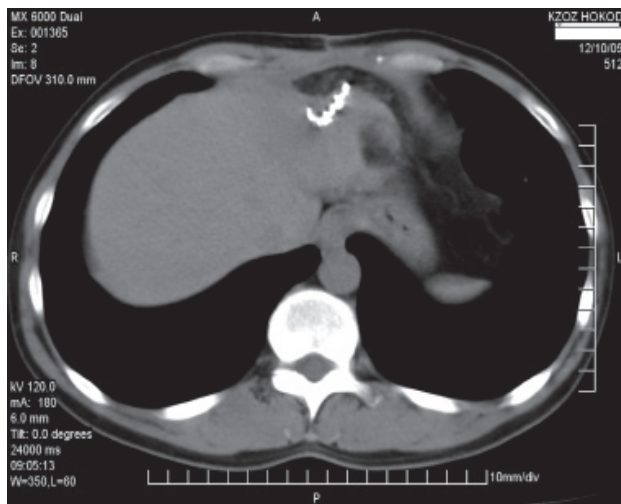


Рис. 5. Компьютерная томограмма больного М. до резекции метастазов печени

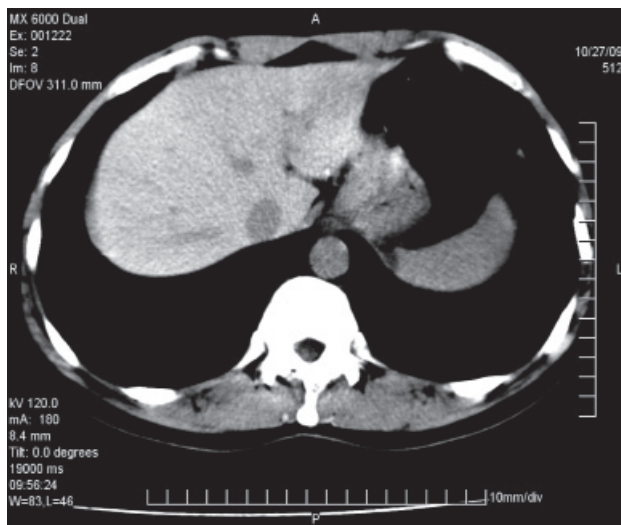


Рис. 6. Компьютерная томограмма больного М. после резекции левой доли печени

Таким образом, представленный клинический случай демонстрирует хороший терапевтический эффект совместного применения современных химиопрепаратов с ингибиторами неоплазии у больных с метастатическим поражением печени, которые еще до недавнего времени рассматривались как некурабельные.

Положительный терапевтический эффект от проведения подобной терапии в большинстве случаев вполне предсказуем, так как процесс блокирования неоплазии и обратного развития типичных для опухоли незрелых сосудов создает условия для снижения сосудистой проницаемости, приводящие к понижению интерстициального давления в опухоли, что делает ее более доступной для химиотерапевтических препаратов. Кроме того, снижение интерстициального давления способствует уменьшению очагов гипоксии в опухоли, что повышает ее чувствительность к лучевой терапии. Анти-VEGF терапия может усилить апоптоз клеток опухоли, несущих на своей поверхности рецепторы сосудистого эндотелиального фактора роста и играющих роль факторов пролиферации. Она оказывает целенаправленное влияние на эффекты иммунной системы, т. к. установлено, что VEGF усиливает адгезию естественных киллеров к микрососудам опухоли и подавляет созревание дендритных клеток, помогая опухоли избежать иммунный надзор.

Другим примером успешного применения лекарственной терапии является лечение пациента М., 37 лет с диагнозом рак верхнеампулярного отдела прямой кишки Т3N1M1.

В мае 2008 г. больному произведена паллиативная внутрибрюшная резекция прямой кишки, в последующем после 6 циклов полихимиотерапии — чрескожная радиочастотная абляция метастазов печени. Через 6 мес при контрольном обследовании у больного вновь обнаружены множественные метастазы в печени, в связи с чем было проведено 4 цикла химиотерапии по протоколу FOLFOX-6 с добавлением эрбитукса. При контрольном КТ-исследовании отмечалась локализация процесса, что позволило провести резекцию левой доли печени (рис. 5, 6).

В настоящее время больной сохраняет удовлетворительное качество жизни и находится под наблюдением в ХОКОЦ.

Результаты современных исследований свидетельствуют о том, что у пациентов, подвергшихся успешной операции резекции печени, показатель выживаемости составляет 50% через 5 лет и 22–30% через 10 лет, у неоперированных пациентов — 11% и 0% соответственно.

Резекцию печени оптимально выполнять как только метастатические опухоли становятся резектабельными. Для достижения этой цели необходимо обеспечить мультидисциплинарный подход к пациенту, т. е. осуществлять совместную работу разных специалистов: химиотерапевтов

и хирургов. Прогноз у пациентов с ограниченным количеством метастазов или локализацией метастазов только в одной доле печени, как правило,

лучший, чем у пациентов с более распространенным заболеванием.

#### Литература

1. Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries / J. Sheele, R. Stangl, A. Altendorf-Hofmann et al. // *Surgery*.— 1999.— Vol. 110, № 1.— P. 13–29.
2. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer / M. A. Adson, J. A. van Heerden, M. H. Adson et al. // *Arch. Surg.*— 1998.— Vol. 116, 6.— P. 647–651.
3. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival / R. Adam, V. Delvart, G. Pascal et al. // *Ann. Surg.*— 2004.— Vol. 240.— P. 644–657.
4. Ciardiello F., Tortora G. A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor // *Clin. Canc. Res.*— 2001.— Vol. 7, № 10.— P. 2958–2970.
5. Phase II study with cetuximab plus FOLFOX-4 in first-line setting for epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing metastatic colorectal cancer (mCRC): Final results / T. Andre, J. Tabernero, E. Van Cutsem et al. // *ASCO GI.*— 2007.— № 334 (Abstract).
6. KRAS status and efficacy in the CRYSTAL study: 1<sup>st</sup>-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving FOLFIRI with or without cetuximab / E. Van Cutsem, I. Lang, G. D'Haens et al. // *Person. Med.*— 2010.— Vol. 7, № 1.— P. 19–31.
7. Bevacizumab. Anti-VEGR monoclonal antibody, avastin, rhumab — VEGF // *Drugs.*— 2002.— Vol. 3, № 1.— P. 28–30.

### КОМБІНОВАНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА КОЛОРЕКТАЛЬНИЙ РАК З МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧІНКУ

Ю. О. ВІННИК, Т. Н. ПОПОВСЬКА

**Висвітлено проблему хірургічного лікування метастазів у печінці при колоректальному раку. Показано, що сучасні лікувальні технології з використанням моноклональних антитіл до епідермального і судинного фактора росту дозволяють перевести достатньо великий процент метастазів у печінці з нерезектабельних у резектабельні, що значно підвищує тривалість життя хворих на метастатичний колоректальний рак.**

*Ключові слова:* колоректальний рак, метастази в печінці, резекція метастазів, моноклональні антитіла.

### COMBINED TREATMENT OF THE PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER WITH METASTASES TO THE LIVER

Yu. A. VINNIK, T. N. POPOVSKAYA

**The problem of surgical treatment for metastases to the liver in patients with colorectal cancer is featured. It is shown that modern pharmaceutical techniques using monoclonal antibodies to epidermal and vascular growth factor allow to transfer a large amount of cases of liver metastases from inoperable to operable ones, which considerably increases the life span of the patients with metastatic colorectal cancer.**

*Key words:* colorectal cancer, metastases to the liver, metastases resection, monoclonal antibodies.

Поступила 18.03.2011