

С. Гиачетти  
 М. Итцаки  
 Г. Груйя  
 Р. Адам  
 Р. Зидани  
 Ф. Кунстлингер  
 С. Бриенза  
 Е. Алафачи  
 Ф. Берто-Квиткович  
 С. Жасмен  
 М. Рейн  
 Х. Бисмут  
 Ж.Л. Миссе  
 Ф. Леви

Госпиталь Поля Брусс,  
 Вильжуиф, Франция

#### Ключевые слова:

хронотерапия,  
 колоректальный рак,  
 метастазы в печени,  
 оксалиплатин, хирургия,  
 выживаемость.

## ОТДАЛЕННАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ С НЕОПЕРАБЕЛЬНЫМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ И МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ ИНФУЗИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ФЛУОРОУРАЦИЛА, ЛЕЙКОВОРИНА, ОКСАЛИПЛАТИНА И ПРОВЕДЕНИЯ ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

**Резюме.** Увеличение выживаемости больных с колоректальным раком с метастазами возможно только в случае полной резекции метастазов. Такое оперативное вмешательство может быть проведено у большего числа пациентов при условии уменьшения размеров ранее неоперабельных метастазов после химиотерапии. Этот подход, тем не менее, ограничен низкой чувствительностью метастазов к стандартным химиотерапевтическим схемам.

**Цель.** Мы изучили результаты лечения больных с первично неоперабельным колоректальным раком с метастатическим поражением печени путем применения комбинаций трех химиопрепаратов и последующим, когда это возможно, хирургическим удалением метастазов в печени.

**Пациенты и методы.** Наблюдения велись с марта 1988 по июнь 1994 г. Неоперабельным признан 151 больной с метастатическим поражением печени вследствие колоректального рака в связи с большим размером опухоли (более 5 см), многоузловыми опухолями (свыше 4) или с опухолью, расположение которой затрудняло резекцию. Все больные амбулаторно получили курс химиотерапии, включающий флуороурацил (5-фторурацил), лейковорин и оксалиплатин (у 83% из них были использованы режимы хронотерапии). При периодических осмотрах часть больных переводили в группу, подлежащую оперативному вмешательству.

**Результаты.** Из 151 больного у 89 (59%) размеры метастазов в печени уменьшились более чем на 50%, медиана общей выживаемости составила 24 мес (95% доверительный интервал: 19–28 мес), уровень 5-летней выживаемости — 28% (20–35%). Хирургическое вмешательство было проведено 77 (51%) больным, полная резекция метастазов в печени — 58 (38%) больным. Средняя выживаемость 77 прооперированных больных составила 48 мес (25–71), уровень 5-летней выживаемости — 50% (38–61%).

**Заключение.** Предложенная стратегия химиотерапии в комбинации с хирургическим вмешательством, очевидно, изменит традиционную тактику лечения больных с неоперабельным колоректальным раком, осложненным метастазами.

#### ВВЕДЕНИЕ

Длительная выживаемость при колоректальном раке с метастазами может быть достигнута только у тех пациентов, у которых возможна первичная хирургическая резекция метастазов [1–7].

До настоящего времени химиотерапию использовали как паллиативный метод лечения, который улучшал качество жизни и увеличивал выживаемость больных [8–9]. Флуороурацил (5-фторурацил) (ФУ) — наиболее эффективный препарат для лечения больных с колоректальным раком. Объек-

тивный ответ на лечение этим препаратом варьирует от 10 до 25% при наличии очевидной зависимости доза — ответ [10–14].

Оксалиплатин (L-ОНР) — сочетание платины с диаминоциклогексаном — представляет собой комплексное платиновое соединение III поколения. Препарат не обладает нефротоксичностью, эффективен при колоректальном раке [15–20]. Комбинация ФУ, лейковорина (ЛВ) и L-ОНР позволяет получить объективный ответ у 40–67% больных с метастазами колоректального рака, особенно в исследованиях, где эти химиопрепараты вводили в режиме хронотерапии [21–26]. Очевидно, что поступление препарата, адаптированное к циркадным ритмам, способствует лучшей переносимости и позволяет повысить противоопухолевую эффективность в отношении метастазов колоректального рака [22, 23, 28–30]. Исходя из этого, первоначально предполагалось, что использование комбинации ФУ, ЛВ и L-ОНР в хрономодулированном режиме будет способствовать лучшей переносимости этих препаратов. При проведении II фазы клинического испытания эти три препарата первоначально вводили в режиме хронотерапии на протяжении 5 сут 93 пациентам с неоперабельными метастазами колоректального рака. При этом объективный ответ был достигнут в 58% случаев, а медиана общей выживаемости составила 16 мес [21]. В двух последующих многоцентровых исследованиях (III фаза) сравнивали результаты при постоянной скорости введения и введении в хрономодулированном режиме одной и той же комбинации вышеуказанных трех препаратов. В эти исследования были включены 278 больных с нелеченным и неоперабельным колоректальным раком с метастазами. Хронотерапия оказалась достоверно менее токсична и более эффективна (объективный ответ в 51% случаев по сравнению с 29%,  $p = 0,0001$ ), чем инфузия с постоянной скоростью. Медиана дозы ФУ при хронотерапии была на 22% выше, чем при постоянной инфузии ( $p < 0,0001$ ) [22–23]. Высокая эффективность и хорошая переносимость хрономодулированного режима привели нас к решению интенсифицировать его применение, учитывая более высокие уровни ответа как у пациентов, получавших химиотерапию, так и у ранее оперированных [24–26].

Достижение высокого уровня объективного ответа на лечение при применении комбинации трех препаратов позволяет выполнять резекцию метастазов у части пациентов с ранее неоперабельными формами рака. Хирургические аспекты оперативных вмешательств с сочетанием химиотерапии и лечения у больных с первично неоперабельным колоректальным раком с метастатическим поражением печени были описаны ранее. Особое внимание при этом уделено причинам неоперабельности и особенностям проводимых хирургических вмешательств. В настоящем исследовании, кроме того, проанализировано состояние больных с внепеченочной патологией [31].

Задача ретроспективного анализа заключалась в том, чтобы выяснить, действительно ли сочетание химиотерапии и хирургического лечения дает преимущества в выживаемости больных с первично неоперабельными метастазами колоректального рака только в печени. Мы попытались также установить, у каких именно пациентов данная стратегия наиболее эффективна. Исследование включало больных, находившихся на лечении в нашем госпитале с 1988 по 1994 г., которые получали инфузионную терапию с использованием ФУ, ЛВ и L-ОНР с последующим проведением хирургического вмешательства.

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С марта 1988 по май 1994 г. 389 больных с неоперабельным колоректальным раком с метастазами амбулаторно получали в нашем госпитале инфузионную химиотерапию с применением ФУ, ЛВ и L-ОНР. У всех пациентов диагностировали гистологически подтвержденный колоректальный рак с метастазами. Учитывали также данные клинических, лабораторных и радиологических исследований до начала лечения. Из 389 пациентов у 151 диагностировано неоперабельное метастатическое поражение печени, при этом метастазы в других органах не обнаружены.

Критериями неоперабельности были приняты: количество метастазов (более 4), их размер (диаметр более 5 см) и локализация в обеих долях и/или прорастание во внутривенную сосудистую сеть

Таблица 1

Различные виды лечения у 389 больных

Тип клинического исследования	Режим введения	Количество больных	Больные с метастазами только в печени	Количество прооперированных больных	Источник
Фаза II	5 сут каждые 3 нед хронотерапия	93	28/93 (30%)	9/28 (30%)	[21]
Фаза IIIa	5 сут каждые 3 нед хронотерапия	42	19/42 (36%)	6/19 (40%)	[22]
		21	8	2	
Фаза IIIb	5 сут каждые 3 нед хронотерапия	21	11	4	[23]
		62	30/62 (42%)	19/30 (63%)	
Фаза II	4 сут каждые 2 нед хронотерапия	30	15	9	[24]
		32	15	10	
Фаза II (интенсивное)	4 сут каждые 2 нед хронотерапия	54	20/54 (37%)	9/20 (47%)	[24]
Фаза II (интенсивное)	4 сут каждые 2 нед хронотерапия	50	24/50 (48%)	15/24 (62%)	[25]
Фаза II (многоцентровое интенсивное)	4 сут каждые 2 нед хронотерапия	88	30/88 (34%)	19/30 (63%)	[26]
Всего		389	151	77	

(табл. 2). Эти критерии были ранее описаны и обычно относились к многофакторным [31].

Пациенты получали лечение по одному из трех режимов трехкомпонентной химиотерапии (табл. 1) в амбулаторных условиях с использованием четырехканального программируемого во времени инфузатора (Intelliject, Aguetant, Lyon, France). Эффективность противоопухолевой терапии оценивали по критериям ВОЗ [32]. Всем больным после предварительного осмотра проводили клинико-лабораторные исследования (общий и биохимический анализ крови, тесты на печеночные ферменты, уровень раково-эмбрионального антигена (РЭА), а также абдоминальное ультра-

звуковое исследование и компьютерную томографию (КТ) брюшной полости, органов таза и легких). Динамику заболевания оценивали по данным КТ грудной клетки, брюшной и тазовой областей, которую проводили один раз в 2 или 3 мес. Для большей объективности сравнение проводили по результатам КТ без учета данных УЗИ. Снижение уровня РЭА не расценивали как достоверный признак объективного ответа на проводимую терапию.

Перед хирургическим вмешательством больным вновь проводили полное клиническое обследование, включавшее УЗИ печени (проводимое тем же специалистом, что и ранее); КТ легких, брюшной полости и области таза; сканирование костей; колоноскопию (если ее не выполняли в течение 6 последних месяцев); общий и биохимический анализ крови, включающий определение печеночных ферментов и содержания РЭА.

Хирургическая техника резекции печени была описана ранее [31]. Проводили полную ревизию брюшной полости, включая использование интраоперационного УЗИ, с целью исключения карциноматоза брюшины, обнаружения небольших повреждений печени, подтверждения количества и размеров метастазов и установления их связи с сосудистыми структурами. Все гистологические препараты оценивала та же группа гистологов, которая определяла границы резекции печени. После операции всем пациентам проводили 6–8 дополнительных курсов химиотерапии, каждые 3 мес в течение первых 2 лет и каждые 6 мес в дальнейшем, выполняли печеночные пробы, анализ опухолевых маркеров, УЗИ брюшной полости, КТ легких и органов брюшной полости. В случае появления метастазов в печени применяли такую же стратегию химиотерапии с последующим хирургическим вмешательством.

После проведенного лечения больные находились под наблюдением от 3,5 до 9,5 года (в среднем 5,5 года). Общую выживаемость больных определяли от даты регистрации первичного протокола до момента смерти, безрецидивную — от даты регистрации протокола до даты выявления рецидива. Кривые выживаемости строили по методу Каплана–Мейера [33]. Прогностические факторы хирургической выживаемости идентифицировали с помощью однофакторной логистической регрессии и Соx-модели. Методом однофакторного анализа у 151 больного был проанализирован вклад каждого из следующих факторов: пол больного, первичная локализация опухоли, время появления метастазов (в течение 3 мес с момента выявления первичной опухоли), диаметр наибольших метастазов (меньше или больше 5 см), процент вовлечения печени в метастатический процесс (меньше или больше 25%), количество метастазов (меньше или больше 4), первичный статус больного по классификации ВОЗ, начальный уровень концентрации РЭА в плазме крови (ниже или выше 10 нг/мл), проведение ранее пал-

Таблица 2

## Характеристика больных

Показатель	Проведено хирургическое вмешательство на печени		Всего
	да	нет	
Количество	77	74	151
Пол:			
женский	28	32	60
мужской	49	42	91
Возраст (лет)			
средний	59	58	58
диапазон	32–79	27–76	27–79
Первичная локализация опухоли:			
толстая кишка	52	57	109
прямая кишка	25	17	42
Начальная стадия по Duke			
B1/B2	3/4	8/6	11/10
C	23	16	39
D	47	43	90
Первичный статус больного по классификации ВОЗ			
0	52	44	96
1	19	21	40
2/3	6/0	7/2	13/2
Химиотерапия первой линии	47 (61%)	41 (55%)	88 (58%)
Максимальный ответ на химиотерапию			
прогрессирование заболевания	0	13	13
стабилизация	16	28	44
частичный ответ	59 } 61(79%)	27 } 29(39%)	86 } 90(59%)
полный ответ	2	4	6
Интервал между началом химиотерапии и операцией (мес)			
0–6	47	NA	47
> 6	30	NA	30
РЭА (нг/мл)			
≤ 10	26 (34%)	14 (19%)	40
> 10	46	56	102
неизвестно	5	4	9
Вовлечение печени			
≤ 25%	48 (62%)	20 (27%)	68 (45%)
> 25%	27	45	72
неизвестно	2	9	11
Вовлечение долей одной/двух	43/34	ND	ND
Диаметр наибольших метастазов			
≤ 5 см	46	33	79
> 5 см	24	27	51
неизвестно	7	14	21
Количество метастазов			
1	14	19	33
2–4	38	16	54
> 4	20	25	45
неизвестно	5	14	19

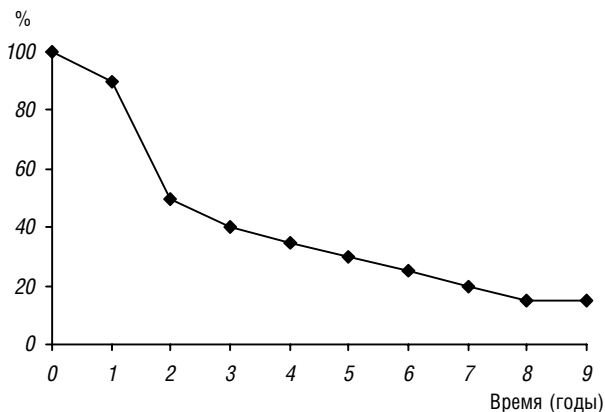
NA — неприменимо, ND — не проводилось.

лиативной химиотерапии, максимальный ответ на проводимую химиотерапию, хирургическое удаление метастазов. Однофакторный анализ для обработки данных, полученных у 77 оперированных больных, проводили как по вышеперечисленным, так и по некоторым дополнительным факторам, а именно: одно- или двухдолевая локализация метастазов в печени, интервал между началом химиотерапии и хирургическим вмешательством (менее или более 6 мес), полная или частичная резекция. Факторы с уровнем статистической значимости менее 0,1 в однофакторном анализе были отобраны для многофакторного анализа согласно пропорциональной модели риска.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

**Характеристика больных.** Основные сведения о 151 больном с метастатическими поражениями печени, представлены в табл. 2. Объективный ответ на проводимую терапию был получен у 90 (59%) больных. Медиана безрецидивной выживаемости составила 12 мес (95% доверительный интервал: 10–13 мес), общей выживаемости — 24 мес (19–28), 5-летней — 28% (20–35%) и 7-летней — 17% (7–27%) (рис. 1).

Были оперированы 77 больных. Объективный ответ на лечение достигнут у 61 (79%) из них, полный ответ — у 2 больных. Стабилизация процесса достигнута у 16 больных, у 10 из которых зарегистрирован минимальный ответ на лечение, заключающийся в уменьшении размера опухоли на 25–49%. Интервал между началом химиотерапии и резекцией печени составлял от 3 до 21 мес (в среднем



**Рис. 1.** Кривая выживаемости 151 пациента. Медиана общей выживаемости — 24 мес

5,5 мес). Удаление опухоли оказалось технически невыполнимым у 19 больных (частичная резекция — у 9, невозможность резекции — у 10) вследствие билатерального метастатического поражения печени (у 13) и/или размеров самых крупных метастазов, превышающих 5 см в диаметре (у 9).

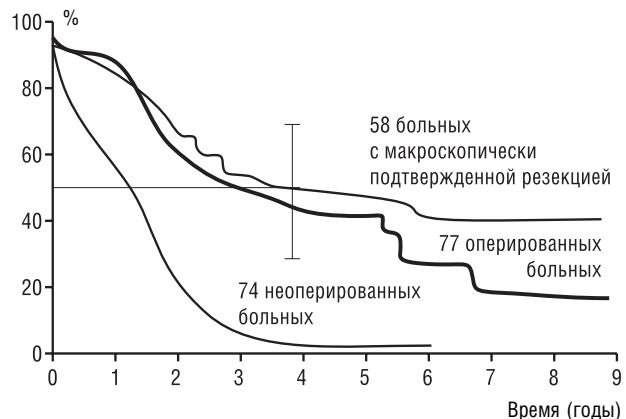
У 48 пациентов произведено макроскопически полное удаление метастазов. Резекция печени в пределах здоровой ткани у 48 пациентов привела к полной ремиссии, подтвержденной как макро, так и микроскопически. У 4 из них полный ответ был подтвержден гистологически. Граница резек-

ции в пределах здоровых тканей была более 1 см у 18 (30%) пациентов и менее 1 см — у 26 (45%). Ни один пациент не умер во время операции или спустя менее 2 мес после нее.

**Рецидив заболевания после хирургического вмешательства.** У 61 из 77 оперированных больных возникли рецидивы. Медиана безрецидивной выживаемости составила 17 мес (95% доверительный интервал: 15–20 мес). Рецидивирование было отмечено в тех случаях, когда резекция была частичной или же граница резекции (по данным последующего гистологического исследования) не проходила в пределах здоровых тканей. Из 58 больных, подвергшихся макроскопически полной резекции, у 42 (72%) рецидивы возникли через 9–16 мес (медиана — 12 мес), при этом они локализовались преимущественно в печени (у 35). У 8 из этих 35 больных граница резекции проходила не в пределах здоровых тканей, у 9 — в пределах здоровых тканей более 1 см и у 17 — мене 1 см. Рецидив был отмечен также у одного из 4 больных с гистологически подтвержденной полной резекцией, 22 больных с рецидивами получили повторный курс химиотерапии с последующей гепатэктомией.

**Выживаемость.** Из 77 оперированных пациентов умерли 42 (54%): 25 — после полной резекции, 17 — после частичной. Медиана общей выживаемости составила 48 мес (95% — доверительный интервал: 25–71 мес).

Ожидаемые уровни 5- и 7-летней выживаемости оперированных больных составили соответственно 50 (38–61) и 30% (12–48). Медиана общей выживаемости 58 пациентов после полной резекции не была



**Рис. 2.** Выживаемость 151 пациента в зависимости от исхода хирургического вмешательства. Медиана выживаемости составила 15,5 мес у 74 неоперированных больных и 48 мес — у 77 оперированных больных. У 58 больных с макроскопически подтвержденной резекцией ожидаемая медиана выживаемости не была получена.

получена. К настоящему времени показатели 5- и 7-летней выживаемости в этой группе составили соответственно 58 (44–71) и 50% (33–68) (см. табл. 2). Медиана общей выживаемости 74 неоперированных больных составила 15,5 мес (13,5–17,5).

**Прогностические факторы хирургического вмешательства и полной резекции после проведения химиотерапии.** Ретроспективно мы пытались выявить про-

гностические факторы, предрасполагавшие к хирургическому лечению 151 больного и полной резекции — у 77 больных. Шесть из 11 прогностических факторов, имели прогностическое значение по результатам однофакторного анализа (в плане показаний к хирургическому лечению): время появления метастазов, диаметр наибольших метастазов, процент вовлечения печени в метастатический процесс, количество метастазов, максимальный ответ на химиотерапию и исходный уровень РЭА. По данным многофакторного регрессионного анализа процент вовлечения печеночной ткани и максимальный ответ на химиотерапию являются определяющими в принятии решения о проведении хирургического вмешательства (табл. 3).

Из 14 потенциальных прогностических факторов, влияющих на достижение полной резекции у 77 больных, семь были проанализированы в многофакторном анализе: первичная стадия по Дюку, диаметр наибольших метастазов, процент вовлечения печеночной ткани, количество метастазов, количество пораженных долей печени, интервал между началом химиотерапии и оперативным вмешательством, а также уровень РЭА у больного при поступлении. Такие факторы, как количество метастазов и интервал между началом химиотерапии и хирургическим вмешательством влияли на достижение полной резекции в многофакторном анализе (см. табл. 3). В многофакторном регрессионном анализе были выявлены два фактора, совместно влияющие на исход операции: степень поражения печени в метастатический процесс и максимальный ответ на химиотерапию. Так, сравнительный риск неуспешного оперативного вмешательства у больных с более чем 25% метастатическим поражением печени был в 5,5 раза выше, чем у больных, у которых печень была поражена менее чем на 25%. Относительный риск был в 8,5 раза выше у больных, не реагирующих на химиотерапию.

**Прогностические факторы безрецидивной и общей выживаемости.** Однофакторный анализ результатов лечения 151 больного продемонстрировал, что такие факторы, как хирургическое удаление метастазов, их количество, диаметр наибольших из них, первичный статус и уровень РЭА при поступлении больного, являются статистически значимыми прогностическими факторами как безрецидивной, так и общей выживаемости. Эти факторы были включены в Cox-модель для мно-

гофакторной регрессии в целях оценки их совместного влияния на безрецидивную и общую выживаемость. Количество метастазов, начальный уровень РЭА и проведенное хирургическое вмешательство были определены в качестве независимых прогностических факторов как безрецидивной, так и общей выживаемости (см. табл. 3).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Хирургическое вмешательство обычно рассматривают как единственный метод лечения при метастатическом поражении печени у больных с колоректальным раком. Около 40% оперированных пациентов выживают в течение 3 лет и 25% из них — в течение 5 лет [1–7, 34–36]. При этом могут быть выполнены и повторные резекции печени, что позволяет достичь 30% уровня 3-летней выживаемости [37–40]. К сожалению, подобные хирургические вмешательства можно выполнять только у 10% больных с метастатическим поражением печени при колоректальном раке [41–42]. О необходимости проведения активной химиотерапии при неоперабельных метастазах в печени свидетельствует тот факт, что уровень 3-летней выживаемости таких больных составляет менее 10%, и практически никто из них не доживает до 5 лет [31, 36, 41]. Низкая противоопухолевая активность и/или плохая переносимость большинства режимов химиотерапии ограничивают применение стратегии сочетания системной химиотерапии и хирургии [44, 45]. Тем не менее, паллиативная химиотерапия значительно улучшила показатели общей выживаемости и качества жизни в сравнении с поддерживающей терапией у пациентов с неоперабельными метастазами колоректального рака [8, 9]. Лечение с применением фторпроизводных пиримидинов позволило получить объективный ответ в 10–25% случаев [10–14]. Столь низкий показатель объясняет отсутствие каких-либо сообщений о сочетании применении химиотерапии и хирургического лечения у больных с метастазами колоректального рака. При проведении внутриартериальной печеночной химиотерапии объективный ответ был достигнут примерно в 50% случаев, при этом, однако, возникали гепатит и холангит, а также осложнения, связанные с введением катетера, прогрессирующие и внепеченочные патологические процессы. Все это препятствовало широкому внедрению метода в практику [46]. В то же время при системном хрономодулированном режиме химиотерапии с ФУ, ЛВ и

Таблица 3

Прогностические факторы хирургического вмешательства, безрецидивной и общей выживаемости у 151 больного и полной резекции у 77 прооперированных больных (многофакторный анализ)

Переменная	Фактор	p	Относительный риск	95% доверительный интервал
Хирургическое вмешательство	Процент вовлечения печеночной ткани (менее или более 25%)	0,0003	5,5 (более 25%)	2–14
	Максимальный ответ на химиотерапию	0,0001	8,5 (отсутствие ответа)	3–22
Полнота резекции	Количество метастазов (менее или более 4)	0,011	7,75 (более 4)	2–14
	Интервал между началом химиотерапии и операцией (менее или более 6 мес)	0,0018	16,6 (более 6 мес)	3–97
Безрецидивная выживаемость	Количество метастазов	0,008	1,77	1–3
	Начальный уровень РЭА	0,0005	2,27	1–4
	Операция	0,0001	3,37	2–5
Общая выживаемость	Количество метастазов	0,015	1,78 (более 4)	1–3
	Начальный уровень РЭА	0,0049	2,2 (более 10)	1–4
	Операция	0,0001	3,7 (нет)	2–6

L-ОНР был достигнут высокий уровень объективного ответа, превышающий 50% при хорошей переносимости, что позволяло успешно проводить хирургические вмешательства как во II, так и в III фазу клинических испытаний этого режима [21–26]. В настоящей серии исследований частичная гепатэктомия была выполнена у 51% из общего количества больных с изолированным метастатическим поражением печени, которые были отнесены вначале к неоперабельным. Полная резекция могла быть произведена у 38% больных. Такой высокий уровень был результатом эффективного подавления метастазов в результате химиотерапии в сочетании с низкой токсичностью режима хронотерапии, что дает возможность проведения печеночной резекции без операционной летальности и приемлемым уровнем послеоперационных осложнений [31]. Нельзя исключить, что некоторые характеристики больных, направляемых в нашу клинику, могли отличаться от таковых у этой группы больных в целом. Однако от 40 до 50% этих больных имели плохие прогностические факторы, такие, как поражение более 25% печеночной ткани (48%) или предыдущие неудачные курсы химиотерапии, проводимые одно- или многократно (39%).

Возможность хирургических вмешательств можно было прогнозировать, исходя из таких факторов, как характеристика метастазов и ответная реакция на предшествующую химиотерапию. По данным регрессионного анализа, у больных с вовлечением печеночной ткани менее 25% и объективным ответом на проводимую химиотерапию соответственно в 5,5 и 8,5 раза выше вероятность быть отнесенными в группу, подлежащую хирургическому вмешательству после проведения курса химиотерапии. На уровень безрецидивной и общей выживаемости 151 пациента с изолированным поражением печени влияли такие факторы, как количество метастазов, начальный уровень РЭА и возможность проведения оперативного вмешательства. Эти же факторы, но без оценки возможности хирургического вмешательства оказывали влияние на уровень безрецидивной и общей выживаемости у 77 оперированных больных.

В двух недавно проведенных проспективных исследованиях были описаны прогностические факторы, влияющие на течение колоректального рака с метастазами [48, 49]. На основе обследования 524 больных с неоперабельными метастазами печени было определено 8 факторов, совокупно влияющих на выживаемость: общее состояние больного, проводимая химиотерапия метастазов печени, первичный тип рака, наличие экстрапеченочной патологии и такие показатели, как количество пораженных сегментов печени, уровень щелочной фосфатазы, протромбиновое время. Из группы с «наилучшими» прогностическими возможностями 25% больных выжили в течение 2 лет [48]. В другой группе, состоящей из 484 больных с неоперабельными метастазами колоректального рака, общее соотношение пациентов с 2- и 3-летней выживаемостью составило 7,9 и 2,6 соответственно [49]. Медиана ожидаемой выживаемости

этих неоперабельных и нелеченых больных варьировала от 3,8 до 21,3 мес в зависимости от сочетания 6 прогностических факторов: процент поражения печеночной ткани, степень злокачественности первичной опухоли, наличие внепеченочной патологии, вовлечение мезентериальных лимфатических узлов, уровень РЭА, возраст больных [49].

В настоящем исследовании впервые приводятся данные о таких существенных показателях 3- и 5-летней выживаемости больных с исходно неоперабельными метастазами печени (37 и 28% соответственно). Ожидаемый уровень 5-летней выживаемости у описанных 77 оперированных больных составлял 50%. В то же время, общая выживаемость этих больных была такой же или несколько выше в сравнении с изначально операбельными больными.

Результаты настоящего исследования показывают, что каждый больной с первично неоперабельными метастазами печени, у которого возможно достижение объективного ответа на химиотерапию, может быть отнесен к группе, подлежащей оперативному вмешательству. Кроме того, исход оперативного вмешательства лучше, если оно выполнено менее чем через 6 мес после химиотерапии. Данная стратегия уместна только в том случае, если возможно достижение как высокого уровня объективного ответа на химиотерапию, так и хорошей переносимости. В этом случае предложенная стратегия благодаря противоопухолевой активности химиотерапии может способствовать увеличению длительности выживаемости. Хрономодулированная инфузия ФУ, ЛВ и L-ОНР позволяет достичь этого приблизительно у половины пациентов с первоначально неоперабельными метастазами колоректального рака.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ballantyne GH, Quin J. Surgical treatment of liver metastases in patients with colorectal cancer. *Cancer* 1993; **71**: 4252–66.
2. Cady B, Stone MD. The role of surgical resection of liver metastases in colorectal carcinoma. *Semin Oncol* 1991; **18**: 399–406.
3. Doci R, Gennari L, Bignami P, et al. Morbidity and mortality after hepatic resection of metastases from colorectal cancer. *J Surg* 1995; **82**: 377–81.
4. Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JE, et al. Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Analysis of clinical and pathologic risk factors. *Surgery* 1994; **116**: 703–11.
5. Jatzko GR, Lisborg PH, Stettner HM, Klimpfner MH. Hepatic resection for metastases from colorectal carcinoma — a survival analysis. *Eur J Cancer* 1995; **31A**: 41–6.
6. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, et al. and Association Francaise de Chirurgie. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Cancer* 1996; **77**: 1254–62.
7. Scott S, Carty N, Anderson I, Taylor I. Liver resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 1995; **21**: 33–5.
8. Scheithauer, Rosen H, Kornek GB, et al. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ* 1993; **306**: 752–5.
9. The Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: A randomised trial. *J Clin Oncol* 1992; **10**: 904–11.

10. Kohne-Wompner Ch, Schmoll HJ, Harstrick A, Rustum YM. Chemotherapeutic strategies in metastatic colorectal cancer: An overview of current clinical trials. *Semin Oncol* 1992; **19**: 105–25.
11. Machover D, Goldschmidt E, Chollet P, *et al.* Treatment of advanced colorectal cancer and gastric adenocarcinoma with 5-fluorouracil and leucovorin. *J Clin Oncol* 1986; **4**: 685–96.
12. Lokich JJ, Ahlgren JD, Gullo JJ, *et al.* A prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with a conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma: A mid-atlantic oncology program study. *J Clin Oncol* 1989; **7**: 425–32.
13. Petrelli N, Douglass H, Herrera L, *et al.* The modulation of Fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: A prospective randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 1989; **7**: 1419–26.
14. Piedbois P, Buyse M, Rustum Y, *et al.* Modulation of fluorouracil by folinic acid in patients with advanced colorectal cancer: Evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol* 1992; **10**: 896–903.
15. Extra JM, Espie M, Calvo F, *et al.* Phase I study of oxaliplatin inpatients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990; **25**: 299–303.
16. Pendyala L, Creayen PJ, Shah G, *et al.* *In vitro* cytotoxicity studies of oxaliplatin in human tumor cell lines. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1991; **32**: 410 (Abstr 410).
17. Machover D, Diaz-Rubio E, De Gramont A, *et al.* Two consecutive phase II studies of oxaliplatin (L-OHP) for treatment of patients with advanced colorectal carcinoma who were resistant to previous treatment with fluoropyrimidines. *Ann Oncol* 1996; **7**: 95–8.
18. Caussanel JP, Levi F, Brienza S, *et al.* Phase I trial of five-day continuous venous infusion of oxaliplatin at circadian rhythm-modulated with constant rate. *J Natl Cancer Inst* 1990; **82**: 1046–50.
19. Levi F, Perpoint B, Garufi C, *et al.* Oxaliplatin activity against methastatic colorectal cancer. A phase II study of five-day continuous venous infusion at circadian rhythm modulated rate. *Eur J Cancer* 1993; **29A**: 1280–4.
20. Becouarn Y, Ychou M, Ducreux M, *et al.* Oxaliplatin (L-OHP) as first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer (MRC) patients: Preliminary activity/toxicity report. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997: Abstr 804.
21. Levi F, Misset JL, Brienza S, *et al.* A chronopharmacologic phase II clinical trial with 5-fluorouracil, folinic acid and Oxaliplatin using an ambulatory multichannel programmable pump: High antitumor effectiveness against metastatic colorectal cancer. *Cancer* 1992; **69**: 893–900.
22. Levi F, Zidani R, Vannetzel JM, *et al.* Chronomodulated versus fixed-infusion-rate delivery of ambulatory chemotherapy with Oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid (leucovorin) in patients with colorectal cancer metastases: A randomized multi-institutional trial. *J Natl Cancer Inst* 1994; **86**: 1608–17.
23. Levi F, Zidani R, Misset JL. Randomised multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1997; **350**: 681–6.
24. Brienza S, Levi F, Valori V, *et al.* Intensified (every two weeks) chronotherapy with 5-fluorouracil (5-FU), folinic acid (LV), and oxaliplatin (L-OHP) in previously treated patients with metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; **12**: 197 (Abstr 577).
25. Bertheault-Cvitkovic F, Jami A, *et al.* Bi-weekly intensified ambulatory chronomodulated chemotherapy with oxaliplatin, 5-fluorouracil and folinic acid in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996; **14**: 2950–8.
26. Levi F, Zidani R, Brienza S, *et al.* A multicenter evaluation of intensified ambulatory chronomodulated chemotherapy with oxaliplatin (L-OHP), 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) as initial treatment of patients with colorectal cancer. *Cancer* 1999; **85**: 2532–40.
27. De Gramont A, Vignoud J, Tournigand C, *et al.* Oxaliplatin with high-dose leucovorin and 5-fluorouracil 48 h continuous infusion in pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1996; **7** (Suppl 5): 38 (175P).
28. Levi F. Chronopharmacology of anticancer agents. In: Redfern PH, Lemmer B, eds. *Handbook of Experimental Pharmacology, Physiology and Pharmacology of Biological Rhythms*, Chapt 11. *Cancer Chemotherapy*. Berlin: Springer-Verlag, 1997.
29. Levi F, Soussan A, Adam R, Caussanel JP, *et al.* A phase I–II trial of five-day continuous intravenous infusion of 5-fluorouracil delivered at circadian rhythm modulated rate in patients with metastatic colorectal cancer. *J Infus Chemother* 1995; **5**: 153.
30. Levi F, Giacchetti S, Adam R, *et al.* Chronomodulation of chemotherapy against metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1995; **31A**: 1264–70.
31. Bismuth H, Adam R, Levi F, *et al.* Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996; **224**: 509–22.
32. World Health Organization. *Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment*. WHO Offset Publication No. 48. Geneva: WHO, 1979.
33. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; **53**: 457–81.
34. Bradpiece HA, Benjamin IS, Halevy A, Blumgart LH. Major hepatic resection for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 1987; **74**: 324–6.
35. Holm A, Bradley E, Aldrete IS. Hepatic resection of metastases from colorectal carcinoma — morbidity, mortality, and pattern of recurrence. *Ann Surg* 1990; **209**: 428–34.
36. Steele G, Bleday R, Mayer RJ, *et al.* A prospective evaluation of hepatic resection for colorectal carcinoma metastases to the liver: Gastrointestinal tumor study group protocol 6584. *J Clin Oncol* 1991; **9**: 1105–12.
37. Adam R, Bismuth H, Castaing D, *et al.* Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1997; **225**: 51–62.
38. Fong Y, Blumgart LH, Cohen A, *et al.* Repeat hepatic resections for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg* 1994; **220**: 657–62.
39. Nordlinger B, Vaillant JC, Guiguet M, *et al.* Survival benefit of repeat liver resections for recurrent colorectal metastases: 143 cases. *J Clin Oncol* 1994; **12**: 149–6.
40. Vaillant JC, Balladur P, Nordlinger B, *et al.* Repeat liver resection for recurrent colorectal metastases. *Br J Surg* 1993; **80**: 340–4.
41. Adson MA. Resection of liver metastases. When is it worthwhile? *World J Surg* 1987; **11**: 511–20.
42. Doci R, Gennari L, Bignami P, *et al.* One hundred patients with hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection: Analysis or prognostic determinants. *Br J Surg* 1991; **78**: 797–801.
43. Earlam S, Glover C, Fordy C, *et al.* Relation between tumor size, quality of life, and survival in patients with colorectal liver metastases. *J Clin Oncol* 1996; **14**: 171–5.
44. Fowler WC, Eisenberg BL, Hoffman JP. Hepatic resection following systemic chemotherapy for metastatic colorectal carcinoma. *J Surg Oncol* 1992; **51**: 122–5.
45. Elias D, Lasser Ph, Rougier Ph, *et al.* Frequency, technical aspects, results, and indications of major hepatectomy after prolonged intra-arterial hepatic chemotherapy for initially unresectable hepatic tumors. *J Am Coll Surg* 1995; **180**: 213–9.
46. Meta-analysis Group in Cancer. Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of non resectable liver metastases from colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; **88**: 252–8.
47. Lahr CJ, Soong SJ, Cloud G, *et al.* A multifactorial analysis of prognostic factors in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1983; **11**: 720.
48. Rougier Ph, Milan C, Lazorthes F, *et al.* Prospective study of prognostic factors in patients with unresected hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 1995; **82**: 1397–400.
49. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charney R, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994; **343**: 1405–10.

*Перевод статті С. Гуачетті та соавторів, опублікованій в Annals of Oncology 10; 663-669, 1999, представлений представителем компанії «Санofi-Синтеллабо» в Україні.*  
 Адрес представительства:  
 01032, Киев, бульв. Тараса Шевченка, 60,  
 тел.: (044) 216-04-29, факс: (044) 216-91-13