

**ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ МЕТАСТАЗОВ В ПЕЧЕНЬ**

М. Л. ТАРАНЕНКО

**RADIATION THERAPY FOR LIVER METASTASES**

M. L. TARANENKO

*Донецкий областной противоопухолевый центр, Украина*

**Рассмотрена эффективность разных методов лучевой терапии метастатического поражения печени с применением радиосенсибилизации. Показана его эффективность и сделан вывод о возможности использования в тех случаях, когда химиотерапия противопоказана.**

*Ключевые слова: метастазы в печень, лучевая терапия.*

**The efficacy of various methods of radiation therapy with the use of radiosensitizing for liver metastases is discussed. Its efficacy is shown. The author concludes about the possibility to use it when chemotherapy is contraindicated.**

*Key words: liver metastases, radiation therapy.*

Вторичные поражения печени выявляются почти у 1/3 больных со злокачественными опухолями и особенно часто при новообразованиях органов желудочно-кишечного тракта [1]. По данным литературы, средняя продолжительность жизни больных, не получавших специального лечения, составляет около 75 дней. Однолетняя выживаемость отмечена у 6,6% больных, а двухлетний срок пережили всего 0,8% больных [2].

Чаще всего причиной метастазов в печень являются новообразования желудочно-кишечного тракта, затем опухоли молочной железы, легкого. По гистологической структуре характерны аденокарциномы с различной степенью зрелости.

Для вторичных поражений печени характерны множественные метастатические узлы и, как следствие, вовлечение в опухолевый процесс значительного объема печеночной паренхимы. Тотальное поражение печени регистрируется в 75% наблюдений, единичные метастазы — в 16%, а солитарные — всего у 9% больных [3].

Установлено, что при метастазах в печень рака толстой кишки продолжительность жизни больных несколько больше, чем при метастазах рака желудка и в случаях низкодифференцированных новообразований. Отмечено также, что при множественном поражении печени средняя продолжительность жизни больных уменьшается в 1,4 раза. Прогноз резко ухудшается при явлениях асцита (средняя продолжительность жизни в этом случае составляет всего 33 дня) [2].

В начальных стадиях развития метастазы в печень протекают практически бессимптомно, что значительно затрудняет раннюю диагностику. И лишь по мере их роста, растягивания капсулы печени, сдавливания внутрипеченочных желчных путей клиническая картина становится все более выраженной. Тягостные симптомы поражения печени — боли и чувство распираания в животе, интоксикация и анорексия, желтуха и связанные

с нею осложнения, фебрильная температура — с трудом поддаются классической, симптоматической коррекции. В настоящее время многие врачи общей практики и даже многие онкологи относятся к пациентам со вторичным опухолевым поражением печени, как к изначально инкурабельным больным, которым проводят только симптоматическую терапию. К сожалению, число публикаций, касающихся этой проблемы, сегодня сравнительно невелико. Существующая литература не позволяет сделать однозначных выводов о наиболее эффективных методах лечения. С одной стороны, можно предположить, что наиболее эффективно хирургическое лечение [4]. Однако, несмотря на обнадеживающие результаты, следует признать, что оперативное лечение до сих пор применяется лишь отдельными хирургами и у небольшого числа больных.

Самым распространенным методом лечения метастазов в печень является химиотерапия (паллиативный метод). По данным некоторых авторов, она позволяет добиться субъективного эффекта у 10–14% больных, а средняя продолжительность жизни при этом составляет 7–9 мес. К недостаткам метода можно отнести относительную дороговизну, плохую переносимость химиотерапии больными и малую эффективность.

При метастазах в печень проводят также инфузионную химиотерапию (РИХТ), рентгеноэндоваскулярную окклюзию (РЭО) печеночной артерии и транскатетерную артериальную химиоэмболизацию (ТАХЭ) [5, 6].

Катетеризация долевых и сегментарных ветвей печеночной артерии возможна приблизительно в 40–50% случаев. Основные трудности при ее проведении обусловлены смещением и перегибом сосудов вследствие сдавливания опухолью, а также аномалиями отхождения ветвей чревного ствола [7, 8]. РИХТ — технически наиболее простой метод, но его эффективность зависит от чувстви-

тельности опухоли к химиопрепаратам и значительно увеличивает продолжительность жизни больных [7, 8]. РЭО несколько более эффективна, чем РИХТ. По данным литературы, средняя продолжительность жизни при использовании этого метода увеличивается до 7–15 мес. [9]. Оклюзия проксимальных отделов печеночной артерии малоэффективна вследствие быстрого развития коллатералей и практически не оказывает влияния на продолжительность жизни, способствуя лишь некоторому улучшению качества жизни больных [8].

В литературе имеются сообщения об использовании перевязки печеночной артерии. В основе метода лежат наблюдения о преимущественном кровоснабжении метастазов опухоли за счет ветвей печеночной артерии, в то время как паренхима печени в основном снабжается из системы воротной вены. При перевязке печеночной артерии метастазы подвергались некрозу, в то время как изменения в нормальной паренхиме печени были выражены в меньшей мере. Однако установлено, что это вмешательство сопровождается быстрым восстановлением кровоснабжения метастазов за счет системы воротной вены. Это наряду с травматичностью операции приводит лишь к некоторому увеличению средней продолжительности жизни после перевязки печеночной артерии.

Технически наиболее доступным и простым методом лечения метастазов в печень сегодня следует признать дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) [10]. Лучевая терапия — один из методов, которые позволяют улучшить качество жизни пациентов с метастатическими поражениями печени за счет уменьшения выраженности симптомов данного поражения [10].

Нужно отметить, что о целесообразности использования лучевой терапии, а также о стандартах лечения метастатических поражений печени до сих пор нет единого мнения. Широкому использованию этого метода в лечении метастазов опухоли в печень в большой мере препятствует опасение вызвать лучевое повреждение печени. Так, есть сведения о появлении гепатита при облучении печени в дозе 40 Гр у 3 из 4 больных [11].

В основе патогенеза лучевого гепатита лежат такие факторы, как окклюзия вен, нарушение процессов регенерации на клеточном уровне, угнетение процессов синтеза ДНК, в результате которых и происходит гибель печеночных клеток, атрофия паренхимы.

В то же время некоторые авторы сообщают об успешном применении лучевой терапии у больных с метастазами опухоли в печень. Например, было сообщение о лечении метастазов в печень, базирующемся на патогенетических основах лучевого повреждения — дистанционное облучение авторы применяли в сочетании с введением антикоагулянта (варфарин) [12]. При таком варианте облучения не наблюдалось развития лучевых гепатитов при суммарных дозах тотального облучения от 30 до

50 Гр. В кооперированном исследовании ДЛТ была проведена 109 больным с метастатическим поражением печени [13]. При солитарных метастазах облучали всю печень в дозе 30,0–30,4 Гр за 15–19 фракций и дополнительно в дозе 20 Гр прицельно облучали пораженный участок. При множественных очагах поражения суммарная доза на весь объем печени составляла 21–37 Гр за 7–15 фракций. В результате проведения лучевой терапии по такой методике у 55% больных уменьшились боли, у 49% — тошнота, у 45% — снизилась температура тела, у 33% — уменьшился асцит, улучшение аппетита отметили 28% больных, а у 27% уменьшилась желтуха. При этом ни у одного больного лечение не осложнилось развитием лучевого гепатита.

Почти все авторы использовали для облучения печени мегавольтные установки, применяя два встречных переднезадних или косых поля и учитывая необходимость ограничения лучевой нагрузки на почки и кишечник. Только отдельные авторы изменяли методики облучения в зависимости от распространенности поражения, облучая после тотального облучения печени дополнительно патологический очаг в дозе 20–30 Гр. Остальные на протяжении всего курса ДЛТ в зону облучения включали всю печень. Поля облучения выбирали на основании результатов скинтиграфического и рентгенологического исследований печени.

В литературе имеется ряд сообщений о комбинации химио- и лучевой терапии при лечении метастазов опухолей в печень. Так, было проведено ДЛТ 50 больным с метастазами различных новообразований в печень [4]. У 31 из них ее сочетали с ХТ. В результате облучения в разовой дозе 3 Гр и суммарной 21–40 Гр у 21 больного был получен хороший непосредственный результат в виде исчезновения клинических проявлений поражения и у 22 больных эффект оценен как удовлетворительный. Больные с хорошим эффектом в среднем жили 9 мес, с удовлетворительным — 5 мес, а при отсутствии эффекта — 1 месяц.

Для повышения эффективности лечения некоторые авторы использовали сочетание ДЛТ (дистанционной лучевой терапии) с внутриартериальной ХТ. При назначении этого комплекса у 13 больных с метастазами рака толстой кишки в печень достигнуто объективное и субъективное улучшение у 9 из 11 закончивших лечение при средней продолжительности жизни (СПЖ) 20,5 мес. Авторы облучали всю печень в суммарной дозе 20–30 Гр за 15 фракций.

Оригинальную методику сочетания длительной непрерывной инфузии химиопрепаратов с ДЛТ использовали авторы [9]. Длительную инфузию химиопрепаратов они проводили в течение 2–7 дней, после чего подключали облучение. Курс ДЛТ состоял из 3 циклов, каждый из которых заключался в подведении 4 фракций по 2,5 Гр. Интервал между циклами 10 дней. Таким образом, суммарная доза составляла 30 Гр. В результате ле-

чения СПЖ для всей группы равнялась 241 дню, а при исходной сохраненной функции печени этот показатель равнялся 770 дням. У 4 больных была выполнена повторная лапаротомия, при которой обнаружены лишь небольшие остаточные очаги поражения. По мнению авторов, полученные результаты указывают на принципиальную возможность излечения метастазов опухолей в печень.

Наряду с ДЛТ больным с такими метастазами применяют и внутритканевую лучевую терапию в виде внутриартериального введения микросфер с радиоактивными препаратами. Данный метод был использован у 25 больных. Введению гранул  $^{90}\text{Y}$  предшествовало назначение адреналина, который, спазмируя сосуды нормальной ткани, обеспечивал избирательное наполнение радионуклида в ткани опухоли. Положительный эффект был отмечен у 17 больных, из них трое живут более 2 лет.

Анализ опубликованных данных позволяет сделать вывод, что даже при множественных метастазах в печень у ряда больных лучевая терапия или химиолучевое лечение позволяет получить определенный положительный эффект в виде не только уменьшения выраженности симптомов заболевания, но и увеличения продолжительности жизни. ДЛТ является наиболее простым и доступным методом лечения.

Наиболее перспективным в этой области мы считаем разработку новых методик фракционирования дозы и применение метода радиосенсибилизации.

Целью настоящего исследования явились разработка и внедрение в клиническую практику программы комплексного лечения больных с метастатическим поражением печени и изучение непосредственных и отдаленных результатов этого лечения.

Наш клинический опыт основывается на лечении 36 больных раком различной локализации, у которых клинически и инструментально было подтверждено метастатическое поражение печени. Среди больных было 19 (54,5%) мужчин и 17 (45,5%) женщин. Первичная опухоль локализовалась в органах желудочно-кишечного тракта у 17 (45,5%) человек, в молочной железе у 12 (36,3%), в легких у 7 (18,2%) больных.

Солитарный метастаз в печень мы наблюдали только у одного больного (9,1%), у остальных 90,9% поражение печени было множественным. У 14 (36,3%) больных печень была единственным местом локализации отдельных метастазов, у 22 (63,7%) имелись и другие очаги отдаленного метастазирования.

У всех больных к началу лечения имелись ярко выраженная клиническая симптоматика

поражения печени и отклонения биохимических показателей.

Лучевая терапия проводилась в режиме суперфракционирования дозы, 2 раза в день с разовой очаговой дозой (РОД) по 1 Гр, через 4 ч. Сеанс лучевой терапии проводился по следующей схеме. Утром с переднего поля облучали область печени в дозе 0,1 Гр, затем делали трехминутный перерыв, затем с того же переднего поля облучали печень в дозе 0,5 Гр. Через 4 ч облучали печень с заднего поля в дозе 0,1 Гр, затем трехминутный перерыв, затем 0,4 Гр на область печени с заднего поля и 0,5 Гр на область печени с переднего поля. Облучение проводилось до суммарной очаговой дозы (СОД) — 30 Гр. Поля облучения выбирались после топометрической подготовки больного на основании рентгенологических или ультразвуковых данных.

Уже к середине курса лучевой терапии у 14 (36,7%) больных исчезли болевые ощущения, улучшилось общее состояние, у 28 (81,9%) больных к концу курса наметилась тенденция к нормализации биохимических показателей. При этом ни у одного больного не возникли лучевые реакции и осложнения в виде лучевых гепатитов, повреждений органов желудочно-кишечного тракта, попадающих в зону облучения. У 18,9% больных мы наблюдали общие лучевые реакции организма в виде лейкопении и анемии, которые купировались проведением гемостимулирующей терапии и не требовали прерывания курса лучевой терапии. Пациентам проводилась также гепатопротекторная терапия (ливовин, эссенциале, карсил).

Средняя продолжительность жизни больных составила около 7–9 ( $\pm 2$ ) мес после окончания курса лучевой терапии на область печени. Причиной смерти 18,9% больных явилось не метастатическое поражение печени и, как следствие, печеночная недостаточность, а генерализация первичного опухолевого процесса и метастазы в легкие и головной мозг.

Таким образом, почти у 82% больных с метастатическим поражением печени лучевая терапия позволила получить выраженный симптоматический эффект, включая даже коррекцию биохимических показателей. При облучении области печени по предложенной методике практически не наблюдается лучевых реакций и осложнений, связанных с радиационным поражением печени. Это дает основание сделать вывод, что ДЛТ является наиболее простым и доступным методом лечения метастатического поражения печени. Она может быть использована даже при нарушенной функции печени, т. е. когда химиотерапия противопоказана.

#### Литература

1. Эффективность и факторы прогноза лучевой терапии метастазов злокачественных опухолей в печень / О. И. Щербенко, В. В. Баталов, М. В. Даценко и др. // Мед. радиология.— 1990.— № 5.— С. 7–9.

2. Jaffe B. M. // Surg. Gynec. Obst.— 1980.— Vol. 12.— P. 1–11.
3. Лечение метастатических опухолей печени / Д. В. Комов, Е. М. Рошин, М. В. Чернова и др. // Вопр. онкол.— 1984.— № 6.— С. 16–24.

4. *Ramming K. P., Sparks F. C., Eilber F. R. et al.* // *Seminars Oncol.*— 1974.— Vol. 4.— P. 71–80.
5. Гранов А. М., Борисов А. Е. Эндоваскулярная хирургия печени // Хирургия.— 1986.— № 4.— С. 80–86.
6. Эмболизация печеночной артерии в лечении злокачественных опухолей печени / А. М. Гранов, П. Г. Таразов, В. К. Рыжков и др. // Хирургия.— 1991.— № 5.— С. 80–86.
7. Литвиненко А. А., Лялькин С. А. Лечение метастатических опухолей печени // Пробл. медицины.— 2000.— № 4.— С. 12–15.
8. Современные подходы к лечению больных с метастатическими опухолями печени / С. А. Шалимов, А. А. Литвиненко, С. А. Лялькин и др. // Укр. хіміотер. журн.— 2001.— № 3. (11).— С. 8–19.
9. *Schulze S., Burcharth E.* Embolisation of hepatic artery in liver cancer // *Ann. Chir. Gynec.*— 1986.— 75 (200).— P. 91–94.
10. Щербенко О. И. Лучевая терапия при метастазах злокачественных опухолей в печень // Мед. радиология.— 1986.— № 1.— С. 53–58.
11. *Ingold G. A., Rebol G. B., Kaplan N. S. et al.* // *Amerg. Rocntgenol.*— 1965.— Vol. 93.— P. 200–208.
12. *Lightdale C. G., Wasserg N., Coleman M. et al.* // *Canc. (philad.)*.— 1979.— Vol. 43.— P. 174–181.
13. *Borglet B. B., Gelber R., Brady L. W. et al.* // *Intg. Radiat Oncol.*— 1981.— Vol. 7.— P. 587–591.

Поступила 27.02.2006