



Р. В. Ищенко, А. В. Сидюк,
И. В. Совпель

Донецкий областной
противоопухолевый центр

© Р. В. Ищенко, А. В. Сидюк,
И. В. Совпель

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ТОМОГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ МЕТАСТАЗОВ В ПЕЧЕНЬ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Резюме. С целью разработки и усовершенствования критериев оценки эффективности внутриартериальной полихимиотерапии в лечении метастатического поражения печени при опухолях желудочно-кишечного тракта в Донецком областном противоопухолевом центре у 183 больных произведено 1464 ультрасонографических исследований в процессе динамического наблюдения за эффективностью проводимого лечения. При раке желудка общая эффективность лечения составила 26,3%, при колоректальном раке — 29,8% (из них при раке ободочной кишки — 34,6%, при раке прямой кишки — 22,5%). Полная регрессия метастазов наблюдалась при колоректальном раке у 3 (1,6%) пациентов и у 2 — при раке желудка (1,1%).

Ключевые слова: колоректальный рак, рак желудка, внутриартериальная химиотерапия, метастатическое поражение печени.

Вступление

Проблемы колоректального рака (КРР) и рака желудка (РЖ) являются одними из наиболее актуальных из-за высокой заболеваемости и значительной смертности населения во многих странах мира. Согласно прогнозам, в первые десятилетия наступившего тысячелетия злокачественные опухоли данной локализации возникнут у каждого 16—17-го жителя нашей планеты. В структуре онкологической заболеваемости КРР и РЖ прочно занимают второе-третье место в большинстве экономически развитых стран мира как у мужчин, так и у женщин [1, 10]. Ежегодно диагностируют около миллиона новых случаев, и каждый год погибает 400000 больных [1]. Наибольшая заболеваемость отмечается в США, Канаде, странах Западной Европы и России [1, 3, 10].

Метастатическое поражение печени является одним из наиболее частых вариантов отдаленного метастазирования при опухолях желудочно-кишечного тракта (до 80% всех висцеральных метастазов). Примерно у 15—25% больных метастазы выявляются уже на этапе первичной диагностики, еще у 25—30% — при последующем динамическом наблюдении. Среди больных, подвергшихся потенциально радикальному лечению и не имеющих впоследствии рецидивов, почти в 55% случаев в разные сроки выявляются метастазы в печень, которые определяют обычно продолжительность жизни больных при диссеминированном процессе, без лечения в среднем она не превышает 2—6 месяцев. Длительное время единственным шансом на продление жизни таких пациентов было хирургическое удаление пораженных участков печени. По мнению некоторых авторов, данный метод лечения позволяет добиться 5-летней выживаемости у 30% больных, другие же исследователи утверждают, что подоб-

ные операции способствуют улучшению качества жизни больных, но не оказывают существенного влияния на продолжительность их жизни [9, 11]. К сожалению, потенциально курабельная резекция печени может быть выполнена лишь у 10—15% больных по причине распространенности процесса и тяжелого общего состояния, а некоторое улучшение отдаленных результатов таких вмешательств в последние годы в значительной степени обусловлено более тщательным отбором больных на операцию [2].

Очевидно, что контингент больных метастатическими КРР и РЖ, нуждающихся в противоопухолевой терапии, весьма значителен, что определяет актуальность проблемы лекарственного лечения этого заболевания [1, 6]. Несмотря на достаточный мировой опыт лекарственного лечения диссеминированных форм злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта, эта проблема остается еще далекой от решения. Этим во многом объясняется разнообразие подходов к лечению и применяемых комбинаций цитостатиков. КРР и РЖ являются опухолями относительно резистентными к воздействию химиопрепаратов. В течение многих лет единственными препаратами, активными при этой форме злокачественных опухолей, оставались фторпроизводные пиримидина — в первую очередь 5-фторурацил. Биохимическая модуляция этих препаратов с помощью фолината кальция позволила несколько увеличить их противоопухолевую активность. Однако эффективность химиотерапии не превышала 20—30%, при этом полной регрессии добиться практически не удавалось, а продолжительность частичной регрессии, как правило, не превышала 4-х месяцев. Принципиальное значение имело обнаружение противоопухолевой активности препаратов оригинального механизма



действия — ингибитора топоизомеразы I — ириротекана и производного платины третьего поколения — оксалиплатина. В комбинации с 5-FU/Lv диапазон их эффективности составляет в среднем от 35,9 до 50,7%, время до прогрессирования не превышает 7 месяцев [5, 6], а длительность ремиссии, как правило, не превышает 6—12 месяцев. Исследования, проводимые в рамках III фазы клинических испытаний, а также серия рандомизированных исследований продемонстрировали более высокую частоту объективного ответа при регионарном введении имевшихся в середине прошлого века цитостатиков по сравнению с системной химиотерапией (41 % против 14 %).

В Донецком областном противоопухолевом центре разработан способ, заключающийся в том, что катетер в собственную печеночную артерию проводят через желудочно-сальниковую артерию, предварительно отсепаровав артерию путем лигирования пристеночных ветвей в каудальном направлении до уровня второй пристеночной ветви правой желудочно-сальниковой артерии; 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, данный способ позволяет добиться обеспечения максимальной безопасности и снижения риска развития кровотечения или образования гематомы при извлечении катетера после окончания лечения, отсутствия тромботических осложнений.

Для уточнения степени распространенности процесса при первоначальной постановке диагноза, а в дальнейшем для объективной оценки эффективности лекарственного лечения в последние годы используются различные методы, среди которых прочное место заняла ультразвуковая томография (УЗТ) как высокоинформативный и неинвазивный метод. Простота и безопасность в сочетании с высокой диагностической эффективностью и отсутствием лучевой нагрузки позволяют использовать УЗТ в динамическом наблюдении [1, 3].

Для оценки эффективности цитостатической терапии при метастазах в печень, в основном, используется только количественный метод, учитывающий их количество и размеры. Хотя при массивном поражении и это не всегда удается. В настоящее время практически отсутствуют четкие ультразвуковые критерии качественной оценки изменений в метастатических очагах, в частности, опухолей желудочно-кишечного тракта, что зачастую ведет к ошибочной интерпретации результатов УЗТ [4, 7, 8]. Единственным доступным фундаментальным трудом, отражающим семиотику эффективности цитостатической терапии метастазов в печень, стала диссертационная работа Е.А. Стрыгиной (2001).

Тем не менее, на сегодняшний день нет разработанной системы сравнительной оценки эффективности внутриартериальной полихимиотерапии больных колоректальным раком и раком желудка с метастазами в печень. Все вышеперечисленное требует разработки оптимальной качественной оценки эффективности внутриартериальной химиотерапии при метастатическом поражении печени.

Цель исследования состоит в разработке и усовершенствовании критериев оценки эффективности внутриартериальной полихимиотерапии в лечении метастатического поражения печени при колоректальном раке и раке желудка.

Материал и методы

Исследованы 183 пациента с метастатическим поражением печени при колоректальном раке и раке желудка, паллиативное лечение которых было проведено в условиях Донецкого областного противоопухолевого центра. В зависимости от режима применения паллиативной химиотерапии все больные, включенные в протокол настоящего исследования, были распределены на две группы.

В исследуемую группу включены 89 больных, паллиативное лечение которых включало проведение селективной внутриартериальной полихимиотерапии в бассейне общей печеночной артерии.

Контрольную группу составили 94 пациента, сопоставимых по категориям TNM с исследуемой группой. Больные контрольной группы получали комплексное лечение в условиях ДОПЦ, включающее системную полихимиотерапию в паллиативном режиме.

Наблюдавшиеся группы и подгруппы не имели принципиальных различий по возрастному-половому составу, общему состоянию, качеству жизни, локализации и распространенности первичного и метастатического процесса, характеру лечения первичного очага, концентрации онкомаркеров СА-19—9 и РЭА в крови и т.д.

Внутриартериальная химиотерапия проводилась по модифицированной схеме, разработанной в Донецком областном противоопухолевом центре. Наиболее часто в качестве препаратов первой линии использовались 5-фторурацил. По данным ДОПЦ, наиболее оптимальным является введение химиопрепаратов по принципу «один день — один препарат». При этом ежедневно в режиме непрерывной длительной инфузии с использованием дозаторов лекарственных веществ ДШ-07 или UN2/50 вводили суточную дозу препарата.

Инфузия химиопрепаратов в режиме селективного внутриартериального введения осуществлялась следующим образом: фторурацил 500 мг/м ежедневно в течение 12—14 часов с доведением суммарной дозы до стандартной курсовой.

Длительность каждого курса составляла девять суток. Однако при плохой переносимости химиотерапии снижали разовую дозу химиопрепарата за счет увеличения дней введения с сохранением курсовой дозы препаратов. Интервалы между курсами селективной внутриартериальной полихимиотерапии составляли 3 недели.

В перерывах между внутриартериальным введением химиопрепаратов, в течение всего времени нахождения катетера в артерии вводили гепарин (5000 ЕД на 10 мл физиологического раствора) в дозе 0,2—0,3 мл через каждые 3 часа.

В дни внутриартериального введения фторурацила за час до планируемой инфузии пациенты внутриартериально получали лейковорин в качестве протектора в дозе 100 мг на м².

Нативная (безконтрастная) УЗТ была выполнена всем без исключения пациентам с метастазами в печень, при этом мы сочли целесообразным изучить и систематизировать УЗТ-семиотику печеночных метастазов на основании тех данных, которые были получены до и после внутривенного и внутриартериального введения химиопрепаратов в различные сроки (на 3-и и 7-е сутки в процессе проведения химиотерапии, в день окончания терапии, через 3, 7, 14, 21 дни после окончания лечения).

Всего у 183 больных проведено 1464 ультразвукографических исследования в процессе динамического наблюдения за эффективностью проводимого лечения.

Следует оговориться, что выявленные нами метастатические очаги были верифицированы в процессе оперативного вмешательства (установки внутриартериального катетера) либо при трепанбиопсии под контролем УЗТ.

При описании проявлений метастатического поражения печени мы пользовались разработанным нами перечнем основных УЗТ-симптомов:

1. Количество метастазов

- А) солитарные;
- Б) единичные (до 4-х очагов);
- В) множественные (более 4-х очагов);
- Г) диффузная опухолевая инфильтрация печени.

2. Локализация метастазов в печени

- А) правая доля;
- Б) левая доля;
- В) ворота печени;
- Г) обе доли.

3. Размеры метастазов

- А) мелкие (до 1 см в диаметре);
- Б) средние (1—3 см в диаметре);
- В) крупные (более 3 см в диаметре).

4. Эхогенность выявленных метастазов при нативном исследовании

- А) гипоехогенные;
- Б) гиперэхогенные;
- В) изоэхогенные;
- Г) смешанной эхогенности.

5. Гипоехогенный ободок

- А) имеется;
- Б) отсутствует.

6. Контуры метастаза

- А) четкие;
- Б) нечеткие;
- В) частично четкие, частично нечеткие;
- Г) ровные;
- Д) неровные.

7. Кальцинаты в структуре метастаза

- А) имеются;
- Б) отсутствуют.

8. Наличие кровотока в метастазе при нативном исследовании в режиме доплерографии

- А) имеется;
- Б) отсутствует.

Оценка результатов химиотерапии проводилась в соответствии с рекомендациями ВОЗ по стандартизации результатов лечения онкологических больных (Гарин Л.М., Трапезников Н.Н., 1978).

Для объективизации результатов лечения проводился расчет общей площади поражения печени до начала лечения по Е.А. Стрыгиной.

Суммарная (общая) площадь очага определялась путем умножения наибольшего и перпендикулярного к нему диаметра, а при наличии нескольких очагов площади суммировались простым сложением. Данная методика применялась при небольшом количестве метастазов (до 5 очагов).

Для определения площади поражения при множественных, но поддающихся подсчету метастатических очагах средних и небольших размеров использовался модифицированный метод усреднения диаметров.

Множественные мелкие очаги оценивались по минимальному и максимальному визуализируемому диаметрам и сравнивались с минимальным и максимальным расстояниями между очагами, из чего возникло условное оценочное соотношение пораженной и здоровой паренхимы печени по формуле Е.А. Стрыгиной.

При выполнении настоящего исследования изучались прямые и дополнительные ультразвуковые признаки метастатических очагов, их структура в зависимости от локализации.

Результаты исследования и их обсуждение

В каждой группе отдельно оценивалась эффективность лечения единичных и множественных очагов в печени. Метастазы расценивали как единичные при наличии в печени не более трех очагов.

Количество больных с множественными и единичными метастазами в печени в контрольной группе было примерно одинаковым — 52,7 и 47,3%, в то время как у пациентов исследуемой группы несколько чаще наблюдалось множественное поражение — 43,1 и 56,9% соответственно.

При изучении семиотики метастазов в печень опухолей желудочно-кишечного тракта уста-

новлено, что наиболее часто встречаются гиперэхогенные метастазы, имеющие округлую форму, нечеткий контур, неоднородное отражение от внутренних структур, с гипозоногенным ободком и дорзальным эффектом ослабления. Вторые по частоте метастазы с пониженной интенсивностью отражений от внутренних структур и метастатические очаги типа «бычий глаз» или «мишень».

Нами подтверждено, что размеры метастазов, а также их общая или условная оценочная площадь поражения печени не зависят от ультразвукового типа очагов.

Детальное динамическое наблюдение пациентов в процессе лечения позволило установить, что начиная со 2—3-го дня в процессе химиотерапии и 14—17 дней после, наблюдается отек ткани печени, который гораздо более выражен при внутриартериальной полихимиотерапии. Данное явление реализуется вследствие эффекта «первого прохождения» химиопрепарата и длительной инфузией. Наличие отека ткани органа значи-

тельно усложняет оценку изменений в очагах, что зачастую приводит к противоречивым заключениям. Следует отметить, что достаточно частым явлением при проведении внутриартериальной химиотерапии было первоначальное укрепление очагов и увеличение размытости и нечеткости контуров, что неопытными специалистами зачастую воспринимается как прогрессирование заболевания в процессе лечения. Описанное явление более выражено при локализации метастазов в воротах печени, в то время как воспринимаемое в ранние сроки некоторыми врачами снижение кровотока и изменение артерио-портального индекса не является положительным симптомом. Нами установлено, что УЗТ раньше 18 суток после окончания лечения при внутриартериальной химиотерапии не является целесообразным и информативным и может быть использовано только с одномоментным контрастированием для контроля адекватности положения катетера в артериальном сосуде. Попытки оценки эффекта



Рис. 1. УЗТ. Нечеткость и размытость контуров при отеке паренхимы в раннем постхимиотерапевтическом периоде (2 курса внутриартериальной химиотерапии)



Рис. 2. УЗТ. Фиброзирование очага, снижение кровотока и изменение артерио-портального индекса в раннем постхимиотерапевтическом периоде (3 курса внутриартериальной химиотерапии)

в более ранние сроки приводят к неадекватности суждений и удорожанию исследований.

При сопоставлении данных УЗТ метастазов в печень и результатов морфологических исследований трепан-биоптатов было установлено, что усиление интенсивности отражений от внутренней структуры метастаза и тенденция к однородности, появление крупнозернистости или тяжести во внутренней структуре, появление четкости отграничения очагов и уменьшение гипэхогенного ободка, а также изменение дорзального эффекта отражения за очагом коррелируют со степенью выраженности соединительной и фиброзной тканей, а также гиалиноза в структуре опухоли, отражение пониженной интенсивности отражения от внутренней структуры метастаза и ободок вокруг него обусловлены либо некротическими массами, либо гидрофильными опухолевыми клетками и лейкоцитарной инфильтрацией по периферии.

Таким образом, ультразвуковые критерии эффективности химиотерапии имеют ряд объективных гистологических признаков лечебного патоморфоза: формирование фиброза, соединительнотканых тяжей, кальцинации и гиалиноза, уменьшение лейкоцитарной инфильтрации и количества опухолевых клеток.

Полная регрессия метастазов в печень наблюдалась у 1,2% больных, частичный эффект — у 19,5% больных, стабилизация процесса — у 39,5%. При раке желудка общая эффективность лечения составила 26,3%, при колоректальном раке — 29,8% (из них при раке ободочной кишки 34,6%, при раке прямой кишки — 22,5%).

Полная регрессия метастазов наблюдалась при колоректальном раке у 3 (1,6%) пациентов и у 2 — при раке желудка (1,1%).

При анализе зависимости эффективности химиотерапии в зависимости от размеров очагов выявлено, что полный эффект наблюдался лишь при очагах менее 3 см. Частичный эффект наблю-

дается только при очагах не более 5 см. При более крупных очагах регистрировалась стабилизация процесса.

Выявлено, что полный эффект наблюдается только при аденокарциномах различной степени дифференцировки. Общая эффективность лечения при аденокарциноме отмечена у 23,3% больных.

Анализ характера изменений дополнительных ультразвуковых признаков при оценке эффективности внутриартериальной и системной химиотерапии показал, что существенного значения эти признаки не имеют.

Для оценки эффективности внутриартериальной химиотерапии клиническое значение имеют только изменения прямых признаков. При эффективном лечении происходит изменение формы и размеров метастазов, усиление четкости контуров очагов, повышается интенсивность отражения от внутренней структуры и появляется тенденция к ее однородности, уменьшаются размеры гипэхогенного ободка, ослабевает дорзальный эффект отражения за метастатическим очагом.

При стабилизации процесса в ряде случаев наблюдается такое же изменение прямых ультразвуковых признаков.

При анализе эффекта химиотерапии в зависимости от ультразвуковых типов метастазов установлено: лучше поддавались лечению пациенты с гипэхогенными метастазами.

Среди самой многочисленной группы гиперэхогенных метастатических очагов полной регрессии не наблюдалось.

Выводы

Преимущества предложенной семиотики оценки эффективности проводимой внутриартериальной химиотерапии заключаются в обеспечении максимальной информативности и снижения риска неправильной трактовки полученных результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абельская И.С.* «Клинические приложения контрастной ультразвуковой технологии // Материалы научно-практической конференции. «Новые технологии в медицине: диагностика, лечение, реабилитация» / И.С. Абельская, Л.И. Никитина, Г.В. Чиж. — [Минск, 21—22 ноября 2002 г.]. — Мн., 2002. — Т.1. — С. 10 — 12.
2. *Ахмедов Б.П.* Метастатические опухоли. / Б.П. Ахмедов. — М.: Медицина, 1984. — С. 5—14.
3. *Белолопатко Е.А.* Сопоставление данных комплексного ультразвукового исследования и морфометрического анализа в диагностике очаговых поражений печени. / Е.А. Белолопатко, Г.И. Кунцевич, Н.Д. Скуба // Ультразвуковая диагностика. — 1998. — №4. — С. 5—13.
4. *Березин С.М.* Динамическая контрастная МРТ в исследовании васкуляризации опухолей печени. / С.М. Березин, Л.А. Тютин // Медицинская визуализация. — 1999. — № 4. — С. 40 — 43.
5. *Биссет Р.* Дифференциальный диагноз при абдоминальном ультразвуковом исследовании / Р. Биссет, А. Хан. — Витебск: Белмедкнига, 1997. — С. 18 — 56.
6. *БМЭ.* — Т. 24. — М.: Медицина, 1962. — С. 66 — 75.
7. *Габуня Р.И.* Компьютерная томография в клинической диагностике / Р.И. Габуня, Е.К. Колесникова. — М.: Медицина, 1995. — С.134 — 153.
8. *Гранов А.М.* Интервенционная радиология в лечении первичного и метастатического рака печени // Материалы Европейской школы онкологии. — [Москва 17—18 октября 1997 г.]: тез. докл. / А.М. Гранов. — М., 1997.
9. *Комбинированное лечение опухолей пищевого канала / И.П. Дедков, В.А. Черный, В.А. Черниченко [и др.]* — К.: Здоров'я, 1981. — 184 с.
10. *Контрастная магнитно-резонансная венопортोगрафия при заболеланиях печени / С.М. Березин, Л.А. Тютин, Е.К. Яковлева [и др.]* // Медицинская визуализация. — 1999. — №2. — С. 37 — 40.
11. *5-летние результаты комплексного лечения рака прямой кишки / Т.С. Одарюк, К.Н. Костромина, П.В. Еропкин [и др.]* // Российский онкологический журнал. — 2004. — № 4. — С. 4 — 9.



УЛЬТРАЗВУКОВА
ТОМОГРАФІЯ В ОЦІНЦІ
ЕФЕКТИВНОСТІ
ВНУТРІШНЬО-
АРТЕРІАЛЬНОЇ
ПОЛІХІМІОТЕРАПІЇ
МЕТАСТАЗІВ У ПЕЧІНКУ
ПУХЛИН ШЛУНКОВО-
КИШКОВОГО ТРАКТУ

*Р. В. Іщенко, А. В. Сидюк,
І. В. Совпель*

Резюме. З метою розробки і удосконалення критеріїв оцінки ефективності внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії в лікуванні метастатичного ураження печінки при пухлинах шлунково-кишкового тракту в Донецькому обласному протипухлинному центрі у 183 хворих виконано 1464 ультрасонографічних досліджень в процесі динамічного спостереження за ефективністю лікування. При раку шлунка загальна ефективність лікування склала 26,3%, при колоректальному раку — 29,8% (з них при раку ободової кишки — 34,6%, при раку прямої кишки — 22,5%). Повна регресія метастазів спостерігалася при колоректальному раку у 3 пацієнтів (1,6%) і у 2 (1,1%) — при раку шлунка.

Ключові слова: колоректальний рак, рак шлунка, внутрішньоартеріальна хіміотерапія, метастатичне ураження печінки.

ULTRASONIC
TOMOGRAPHY IN THE
EVALUATION OF THE
EFFECTIVENESS OF INTRA-
ARTERIAL CHEMOTHERAPY
OF LIVER METASTASIS
OF TUMORS OF THE
GASTROINTESTINAL TRACT

*R. V. Ishchenko, A. V. Sydyuk,
I. V. Sovpel*

Summary. In order to develop and improve the criteria for evaluating the effectiveness of intraarterial chemotherapy in the treatment of metastatic lesion of liver of in tumors of gastrointestinal tract in the Donetsk regional anticancer center in 183 patients made 1,464 ultrasonographic studies during dynamic monitoring the effectiveness of the treatment. In gastric cancer the overall effectiveness of treatment was 26.3%, in colorectal cancer 29.8% (including cancer of the colon 34.6%, in rectal cancer 22.5%). Complete regression of metastases in colorectal cancer was observed in 3 patients (1.6%) and 2 patients with stomach cancer (1.1%).

Key words: colorectal cancer, gastric cancer, endarterial chemotherapy, metastatic lesion of liver.