



Ю. В. Авдосьев

ГУ «Институт общей
и неотложной хирургии
им. В. Т. Зайцева НАМН
Украины», г. Харьков

Харьковская медицинская
академия последипломного
образования

© Авдосьев Ю. В.

МЕТОДЫ ИНТЕРВЕНЦИОННОЙ РАДИОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ НЕКОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНЬ

Резюме. В статье дана оценка результатов диагностики и лечения 58 больных с метастазами неколоректального рака в печень, осложненного у 20 пациентов обтурационной желтухой. Всего выполнено 170 эндоваскулярных и 41 чрескожное чреспеченочное эндобилиарное вмешательство. Полный ответ опухоли на внутриартериальное лечение не зафиксирован ни у одного пациента, частичный ответ отмечен у 16 (33,3 %) пациентов, стабилизация процесса – у 20 (41,7 %), прогрессирование заболевания – у 12 (25,0 %). Медиана выживаемости резектабельных больных составила 31,2 месяца. Для нерезектабельных больных медиана выживаемости составила 15,3 месяца.

Ключевые слова: метастазы неколоректального рака в печень, регионарная химиотерапия и химиоэмболизация, резекция печени, комбинированное лечение.

Введение

В хирургической онкогепатологии к началу XXI века произошли коренные изменения во многих лечебно-диагностических алгоритмах за счет бурного развития новых технологий, внедрения высокоинформативных методов лучевой диагностики, а также малоинвазивных эндоваскулярных, эндоскопических, эндовидеохирургических и эндобилиарных вмешательств [1]. В частности, принципиальные изменения в лечении метастатических поражений печени связаны как с широким использованием в предоперационном и послеоперационном периодах локорегионарных и внутрисосудистых вмешательств, так и с разработкой разных схем комплексной противоопухолевой терапии у неоперабельных больных, одним из компонентов которой в последние годы является таргетная терапия [7, 21, 30, 38].

Классической методикой лечения данной группы больных, позволяющей добиться длительной выживаемости, и по сей день является резекция печени с метастазами, а также системная химиотерапия (ХТ), направленная на уничтожение или уменьшение объема патологического процесса в печени, в том числе с целью достижения операбельного состояния [7, 17, 24, 35]. Однако к моменту диагностики заболевания радикальное удаление метастазов неколоректального рака (неКРР) в печень возможно лишь у 1–5 % больных, при этом большинство исследователей располагает небольшим количеством наблюдений [19, 24, 25]. Тем не менее, даже после радикальной, казалось бы, резекции печени с метастазами 5-летняя выживаемость составляет не более 60 %

[6, 7, 15]. Более чем у 80 % больных в течение 5 лет после операции развивается рецидив заболевания, из них повторную резекцию удастся выполнить не более чем у 10 % пациентов [10, 17]. Учитывая низкую резектабельность, большинству пациентов показано проведение паллиативного лечения, которое направлено на увеличение продолжительности жизни [5].

Для нерезектабельных метастазов печени стандартом лечения остается системная ХТ в сочетании с биологическими препаратами, угнетающими пролиферацию опухолевых клеток и неоангиогенез [22]. Тем не менее, эффективность как лучевой терапии, так и системной ХТ у этих больных остается крайне низкой, даже при использовании комбинаций нескольких препаратов [18, 28, 30]. Попытки найти более эффективные способы терапии метастатического рака печени явились стимулом к разработке рентген-эндоваскулярных технологий, которые широко применяются в последние годы в лечении нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномы и метастазов колоректального рака в печень [1, 2, 11, 13, 29]. Однако при метастазах неКРР в печень эти технологии используются редко, а их отдаленные результаты изучены недостаточно [8, 21, 23, 27, 33, 39].

Цель работы

Перевод нерезектабельных метастазов в резектабельные и улучшение результатов комплексного лечения больных с нерезектабельными метастазами неколоректального рака в печень за счет применения рентгенохирургических вмешательств.

Материалы и методы исследований

В исследование включены 58 больных с синхронными (30) и метасинхронными (28) метастазами неКРР в печень, у которых было выполнено 170 эндоваскулярных и 41 чрескожное чреспеченочное эндобилиарное вмешательство с 2003 по 2014 год. Мужчин было 33 (56,9 %), женщин – 25 (43,1 %). Возраст больных варьировал от 35 до 76 лет (средний возраст составил $56,4 \pm 6,2$ года). Причины метастатического поражения печени: рак желудка – у 18 (31,0 %), рак поджелудочной железы – у 12 (20,7 %), рак почки – у 9 (15,5 %), рак молочной железы – у 6 (10,3 %), рак желчного пузыря – у 4 (6,9 %), холангиокарцинома – у 3 (5,2 %), бронхокарцинома – у 2 (3,5 %), первично-множественный рак – у 2 (3,5 %), рак эндометрия и рак яичника – по одному наблюдению. У 38 (65,5 %) больных перед эндоваскулярным лечением было проведено от 3 до 10 курсов системной ХТ (в среднем $5,9 \pm 1,3$ курса).

В стационар с клиникой обтурационной желтухи поступили 19 (32,8 %) больных с метастатическим поражением печени, 4 (6,9 %) пациента госпитализированы с клиникой острого желудочно-кишечного кровотечения (ОЖКК). Один больной поступил с клиникой ОЖКК в сочетании с механической желтухой опухолевого генеза. У одного больного отмечена макрогематурия и у 2 больных с синхронными метастазами в печень и легкие при поступлении отмечено кровохарканье. Метасинхронные метастазы в печень были выявлены через 2–8 месяцев после удаления первичной опухоли. У одной больной, оперированной по поводу рака молочной железы, выявлены метастазы в подмышечные лимфатические узлы справа и у одного пациента, оперированного по поводу рака почки, выявлен метастаз в правый надпочечник.

По результатам КТ и УЗИ изучены характеристики метастатических очагов. Изолированное поражение правой доли печени выявлено у 43 (74,1%) больных, левой доли печени – у 5 (8,6%), обеих долей печени – у 10 (17,2%). Изолированные солитарные метастазы в печени выявлены у 5 (8,6%) пациентов, единичные метастазы – у 14 (24,1%), множественные метастазы (от 5 до 20) – у 39 (67,2%). Размеры метастатических узлов варьировали от 1,5 до 11,4 см в диаметре. Объем опухоли занимал от 19 до 75 % ткани печени. Инвазия опухоли в правую ветвь воротной вены выявлена у 3 (5,2%) пациентов, в левую ветвь воротной вены – у 1 (1,7%) больного. Распределение больных по объему поражения печени согласно классификации Л. Геннаги и соавт. (1984) представлено в табл. 1 [12].

На момент исследования у 36 (62,1 %) больных с множественными метастазами в обе до-

ли печени, объемом поражения печени более 65% и инвазией в воротную вену опухоль была первично нерезектабельной. У 14 (24,1 %) пациентов опухоль печени первично была резектабельной и у 8 (13,8 %) – условно резектабельная (объем пораженной печени составлял более 60 %). После проведенных 1-2 курсов предоперационной ХЭПА 4 больных с условно резектабельными метастазами в печень были оперированы. Резекцию печени выполняли через 3-4 недели после завершающего курса предоперационной ХИПА или ХЭПА.

Таблица 1

Распределение больных с метастатическим поражением печени по классификации Л. Геннаги и соавт. (1984)

Стадия		Число больных, абс. (%)
I	H ₁ S	5 (8,6)
II	H ₂ S; H ₁ m,b	12 (20,7)
III	H ₂ m,b; H ₃ s,m,b,l	25 (43,1)
IV	H ₃ s,m,b,l, A	16 (27,6)
Итого		58 (100)

Операции на печени выполнены у 4 (6,9 %) пациентов с метасинхронными метастазами неКРР, из них у 2 пациентов с механической желтухой опухолевого генеза после предварительно выполненного наружного чрескожного чреспеченочного холангиодренирования (ЧЧХД) в сочетании с предоперационной регионарной химиоинфузией в печеночные артерии (ХИПА). У 4 пациентов с синхронными метастазами рака почки операции на печени выполнены вторым этапом после нефрэктомии. Всего было выполнено 8 резекций печени различного объема (табл. 2). В послеоперационном периоде во всех наблюдениях проводили адъювантную системную ХТ.

Таблица 2

Виды операций на печени

Вид операции	Число операций	
	абс.	%
Левосторонняя гемигепатэктомия	1	12,5
Холецистэктомия в сочетании с резекцией V и IVb сегментов печени и резекцией гепатикохоледохы	2	25,0
Резекция сегментов печени с метастазами	5	62,5
Итого	8	100

При нерезектабельных метастазах неКРР осуществляли лечебную ХИПА или ХЭПА с использованием одного из цитостатиков в сочетании с микросферами из поливинилалкоголя (PVA) с интервалами между курсами в 2–4 недели. Лечебную ХЭПА проводили до полной или частичной регрессии опухоли на химиопрепарат, а также и при стабилизации процесса. При прогрессировании поражения печени или появлении внепеченочных метастазов больных переводили на системную ХТ.



Рентгенэндоваскулярные вмешательства по стандартной методике выполнили у 46 (79,3%) пациентов [2]. Из бедренного артериального доступа по Сельдингеру выполняли катетеризацию печеночных артерий с последующим проведением диагностической ангиографии, оценкой артериальной анатомии печени, локализации и количества питающих опухоль сосудов, объема поражения печени, состояния системы воротной вены. При ангиографии сосудов печени в зависимости от характера первичного поражения визуализировались метастатические объемные образования в печени с гипо- и гиперваскулярным, а также смешанным типом васкуляризации (рис. 1).

Для проведения лечебной ХЭПА 28 больным выполняли суперселективную катетери-

зацию долевых (36,4 %) или сегментарных печеночных артерий (63,6 %). При этом у 4 больных катетеризация опухолевых сосудов печени (сегментарных печеночных артерий) была осуществлена при помощи микрокатетеров. При затруднениях в проведении стандартного катетера дистальнее гастродуоденальной артерии выполняли ее эмболизацию металлическими спиралями Гиантурко. Лечебную ХЭПА выполняли следующим образом: сначала в артерии опухоли медленно болюсно вводили эмульсию, состоящую из цитостатика с контрастным веществом, после чего регионарную ХИПА дополняли механической окклюзией целевого сосуда микросферами из PVA. При локализации метастазов в одной доле химиоэмболизацию опухолевых сосудов (сегмен-

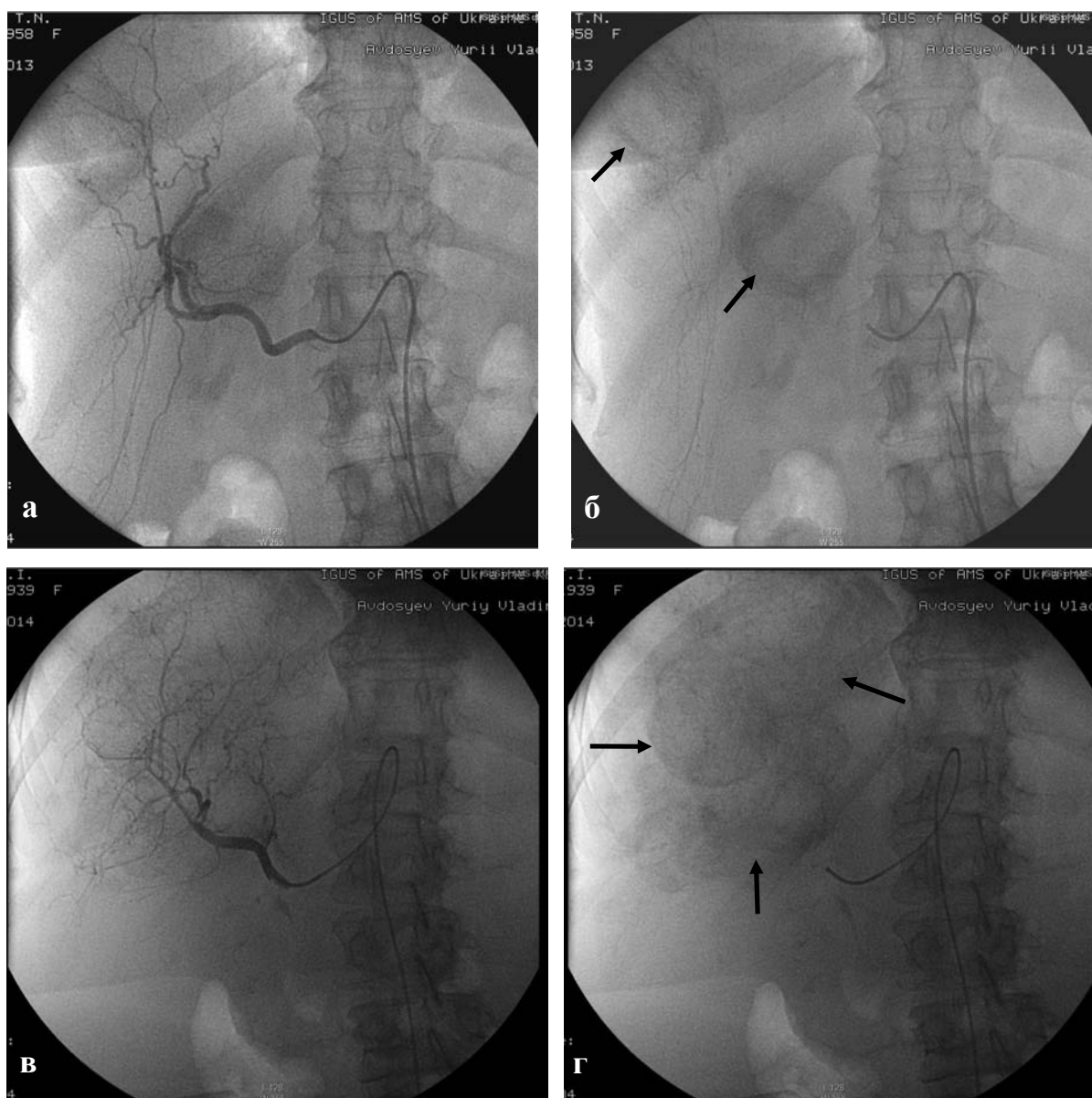


Рис. 1. Селективные ангиограммы больных с метастазами рака яичника (а, б) и рака молочной железы (в, г) в правую долю печени. В паренхиматозную фазу контрастирования (б, г) определяются опухолевые узлы с гипер- и смешанным типом васкуляризации в S₄ и S₇ (а, б) и в S₄, S₅, S₇ и S₈ (в, г) правой доли печени (стрелки)

тарных ветвей правой или левой печеночных артерий), как правило, проводили в два этапа с интервалом между курсами в 3–4 недели. При появлении коллатеральных путей перетоков к опухоли выполняли дополнительную эмболизацию этих артерий. В зависимости от распространенности опухолевого процесса, сосудистой анатомии печени, развития коллатеральных путей перетоков и ответа опухоли на лечение больным выполнено 2–3 курса ХЭПА.

Для проведения предоперационной (1–2 курсов) ХИПА у 8 больных выполняли катетеризацию собственной печеночной артерии с длительным введением химиопрепаратов с помощью дозатора лекарственных средств. Использовали те же дозы и сроки введения, что и для системной химиотерапии.

У 10 (17,2 %) больных с билобарным поражением выполняли комбинированное вмешательство — химиоэмболизацию опухолевых сосудов (сегментарных ветвей печеночных артерий) одной доли в сочетании с ХИПА другой доли. При подоловой эмболизации цитостатик распределяли таким образом, чтобы $\frac{2}{3}$ всей дозы было введено непосредственно в опухолевые сосуды при ХЭПА и $\frac{1}{3}$ дозы — в печеночные артерии другой доли печени. Как правило, у больных с билобарным поражением печени выполняли 3–4 курса ХЭПА (по 1–2 курса в каждую долю) с интервалами между курсами в 2–3 недели.

У 4 больных с синхронными метастазами неКРР в печень, осложненного ОЖКК, с целью гемостаза и воздействия на первичный очаг дополнительно выполнена химиоэмболизация опухолевых сосудов (сегментарных ветвей левой желудочной и гастродуоденальной артерий). Еще у 2 больных с метастазами неКРР как в печень, так и в легкие, осложненного кровохарканьем, с целью гемостаза была выполнена эмболизация бронхиальных артерий.

Всего у 46 больных с метастазами неКРР в печень было выполнено 124 эндоваскулярных вмешательств на артериях печени и 46 вмешательств на артериях других бассейнов (кишечных, бронхиальных, почечных и т. д.). Противопоказаниями к эндоваскулярным вмешательствам считали тотальный тромбоз воротной вены, а также объем поражения печени более 75 %.

У 20 (34,5%) пациентов с метастазами неКРР в печень, которые поступили в стационар с клиникой обтурационной желтухи, из них 4 больных с рецидивом желтухи после наложения билиодигестивного анастомоза, с целью билиарной декомпрессии произведены ЧЧХД. Оперированы на печени с последующим проведением системной ХТ 2 больных с резектабельными метастазами после ЧЧХД в сочетании с пре-

доперационной ХЭПА. В отдаленном периоде (в сроки от 1 до 14 месяцев) у 12 больных с нерезектабельными метастазами проводились повторные наружные эндобилиарные вмешательства. Всего у 20 больных выполнено 41 вмешательство на желчных протоках (табл. 3). После купирования билиарной гипертензии у 12 больных с нерезектабельными метастазами проводилась системная ХТ и у 6 пациентов — регионарная ХЭПА.

Таблица 3

Характер антеградных эндобилиарных вмешательств

Характер вмешательств	Первичные (n=20)	Повторные (n=12)
Наружное ЧЧХД	15	3
Наружно-внутреннее ЧЧХД	4	4
Наружная чреспеченочная холецистостомия	1	-
Замена холангиодренажа	-	5
Стентирование холедоха	-	4
Стентирование стриктуры билио-дигестивного анастомоза	-	3
Дилатация билиарного стента	-	2
Всего	20	21

Результаты каждого курса внутриартериального лечения оценивали через 4 недели после эндоваскулярной процедуры при УЗИ, КТ или МРТ с контрастированием. УЗИ выполняли перед каждой процедурой. КТ был основным неинвазивным методом как первичной диагностики, позволяющий определить объем внутрипеченочного поражения метастазами, так и методом оценки эффективности проводимых рентгенэндоваскулярных вмешательств. У всех больных от начала и до окончания лечения использовали одни и те же противоопухолевые препараты (доксорубицин, цисплатин, 5-фторурацил и др.) в зависимости от гистологической верификации первичной опухоли. Оценка ответа опухоли на лечение проводилось в соответствии с критериями RECIST для солидных опухолей [32]. Медленную прогрессию заболевания не считали показанием к замене цитостатика. Период наблюдения за больными в среднем составил $(16,7 \pm 2,1)$ месяца (от 3 месяцев до 4 лет и 8 месяцев). Выживаемость больных в отдаленном периоде оценивалась по методу Каплан-Майера. Все данные статистически достоверны.

Результаты исследований и их обсуждение

Лечение больных с нерезектабельными заболеваниями печени и по сей день остается одной из самых сложных задач современной клинической онкологии [3, 36]. Хирургическая резекция печени с метастазами возможна лишь при изолированном поражении одной из долей печени [7, 35]. Одной из причин низкой



резектабельности является поздняя диагностика поражения печени. По нашим данным, резектабельные метастазы в печени (I и II стадии по L. Gennari и соавт.) выявлены у 29,3 % пациентов.

Другая особенность заключается в особенностях биологии опухолевого процесса. В настоящий момент известно, что на один обнаруженный метастаз в печени приходится 3–4 мелких узла, не выявляемых с помощью современных методов диагностики [26]. Так, после резекции печени по поводу солитарных метастазов рака желудка у 73% больных в течение года отмечено внутripеченочное прогрессирование [14]. Кроме того, после появления метастазов в печени их очень быстро обнаруживают в легких и других органах, что нередко является причиной летальности при отсутствии рецидива заболевания в печени [16, 24].

Выбор метода лечения пациентов с метастатическими опухолями печени основан на учете клинических данных: числе и локализации опухолевых очагов, функциональных резервов печени, состояния пациента. В условиях существования множества вариантов, в том числе и комбинированной терапии, выбор соответствующего метода лечения нередко зависит от общего состояния больного, технологических возможностей клиники и клинического опыта врачей [21, 30, 38].

Традиционная системная ХТ у большинства пациентов с метастазами неКРР в печень малоэффективна и сопровождается большим количеством осложнений, связанных с системной токсичностью: тяжелая диарея — у 16 % пациентов, фебрильная нейтропения — у 34 % больных, периферическая нейротоксичность — у 37 % пациентов [28, 34]. Возможности лучевой терапии в лечении метастатических

опухолей печени также ограничены из-за повреждающего воздействия облучения на паренхиму органа и высокого риска развития лучевого гепатита [30].

Существенное улучшение результатов лечения больных со злокачественными заболеваниями печени в последние годы связывают с широким применением методов интервенционной радиологии, в частности, с применением эндоваскулярных технологий [2, 3, 13]. Рациональность их применения обусловлена накоплением высокой концентрации химиопрепарата в опухоли. Так называемый эффект первого прохождения обеспечивает экстракцию 50 % цитостатика в органе-мишени; соответственно уменьшается и системная токсичность [8, 23, 27, 33, 37].

При метастазах неКРР в печень приоритетное введение химиопрепаратов в ветви собственной печеночной артерии обусловлено тем, что кровоснабжение метастатических опухолей более 3 мм в диаметре на 95 % осуществляется из артериального бассейна [20, 21]. Следовательно, оценка особенностей кровоснабжения различных видов очаговых поражений печени, безусловно, необходима для выбора эндоваскулярного лечения. У больных с гиповаскулярными метастазами в большинстве случаев применяли ХИПА, для гиперваскулярных метастазов методом выбора была химио-эмболизация опухолевых сосудов печени (рис. 2).

Создание микросфер для эмболизации, состоящих из полимеров, способных накапливать внутри себя большие объемы цитостатиков, явилось новым этапом развития технологий химиоэмболизации и первой практической реализацией методики фармакологически контролируемой ХЭПА [31]. Насыщение микросфер

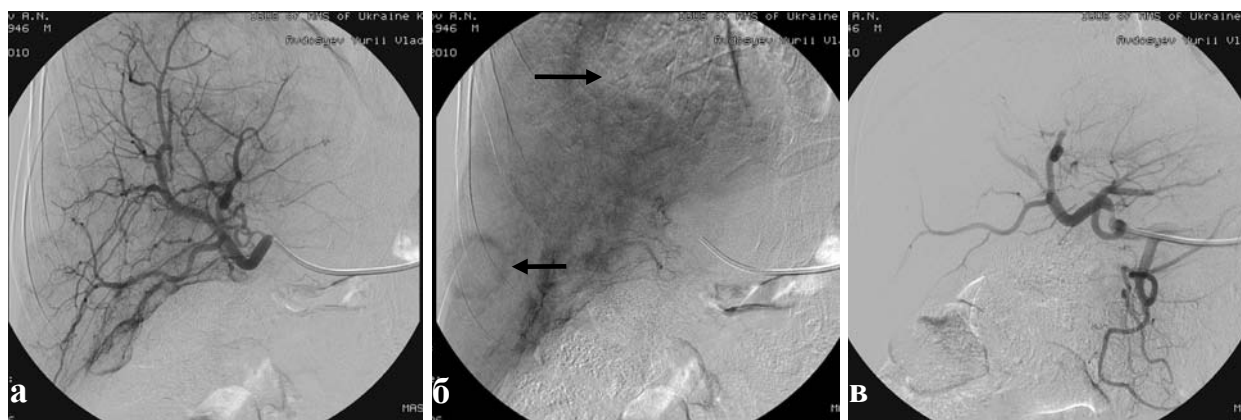


Рис. 2. Артериопатогенграммы больного З., 64 лет с метастазами рака почки в S_6 и S_8 правой доли печени до (а, б) и после (в) эмболизации сегментарных ветвей правой печеночной артерии адриабластинем в сочетании с микросферами из PVA. До ХЭПА определяются два метастатических узла со смешанным типом васкуляризации опухоли (стрелки). После ХЭПА — окклюзия питающих опухоль артерий

цитостатиком (доксорубин, иринотекан) выполняли непосредственно перед их введением в опухолевые сосуды печени: период полувыведения препарата из печени составляет от 6 до 72 суток.

У всех больных после выполнения ХЭПА отмечали различной степени выраженности постэмболизационный синдром (боли в правом подреберье, повышение температуры тела до 37–38 °С, тошнота, рвота). У большинства больных данный синдром был слабовыраженным и купировался в первые 2–3 суток после эндоваскулярного вмешательства медикаментозно.

Осложнения, связанные с суперселективной катетеризацией печеночных артерий и последующим введением цитостатиков в виде спазма печеночных артерий, отмечены у трех больных с метастазами неКРР в печень (2,4 % от общего числа эндоваскулярных процедур на печеночных артериях). У этих пациентов наблюдали выраженный постэмболизационный синдром, что требовало назначения наркотических анальгетиков, введения противорвотных и антигистаминных препаратов, а также длительного проведения дезинтоксикационной терапии. В госпитальном периоде летальных случаев не отмечено.

Эффективность 1–3 курсов внутриартериального лечения оценена у 48 больных. Субъективное улучшение самочувствия отметили 34 (70,8 %) пациентов. В соответствии с критериями RECIST по данным УЗИ и КТ через 1 месяц после ХИПА и ХЭПА общий клинический успех достигнут у 36 (75,0 %) пациентов. Среди них полного ответа опухоли на лечение не наблюдалось; уменьшение размеров опухоли на 15–30 % отмечено у 16 (33,3 %) пациентов, стабилизация процесса – у 20 (41,7 %) больных.

Прогрессирование процесса после первого курса внутриартериального лечения отмечено у 12 (25,0 %) больных. Среди них внутripеченочное прогрессирование заболевания отмечено у 10 больных, внепеченочное метастазирование в легкие отмечено еще у 2 пациентов. При этом внутripеченочная диссеминация не являлась противопоказанием для прекращения внутриартериального лечения.

Неoadьювантная регионарная химиотерапия и ХЭПА с использованием современных цитостатиков позволяет в ряде наблюдений перевести нерезектабельное поражение печени в резектабельное. Основными задачами такого лечения являются: уменьшение размеров опухоли, уменьшение риска диссеминации опухоли во время резекции, противоопухолевое воздействие на имеющиеся микрометастазы в печени и лимфоузлах в воротах печени с целью подавления из дальнейшего роста, что также должно улучшить отдаленные результаты лечения

этой группы больных [2, 13]. В нашем исследовании у 4 пациентов с объемом поражения правой доли печени более 60% после 1–2 курсов ХЭПА размеры опухоли уменьшились в среднем на 15–20 %, что позволило выполнить у них резекцию сегментов печени с метастазами. Это, в свою очередь, привело к существенному увеличению выживаемости этих больных. В целом, резектабельность метастазов в печени увеличилась с 8,3 до 16,7 %.

У всех 8 больных, которые поступили в стационар с клиникой ОЖКК (5), кровохарканьем (2) и макрогематурией (1), после проведенного первым этапом эндоваскулярного лечения (эмболизации кровоточащих артерий, ХЭПА) достигнут стойкий гемостаз. Вторым этапом с целью воздействия на опухолевые узлы в печени выполнены лечебные ХИПА или ХЭПА.

У 20 больных с метастазами неКРР в печень, поступивших в стационар с клиникой обтурационной желтухи, уровень билирубина составил в среднем ($271,2 \pm 24,7$) ммоль/л (от 129 до 496 ммоль/л), что являлось противопоказанием для проведения системной ХТ. У этих больных с целью купирования билиарной гипертензии первым этапом были выполнены разные виды наружного ЧЧХД в сочетании с ХЭПА у 10 пациентов. Уровень билирубина в сроки от 2 недель до 1,5 месяцев снизился в среднем до ($71,3 \pm 19,6$) ммоль/л, что позволило у 2 пациентов с условно резектабельными метастазами после предоперационной ХЭПА выполнить резекцию сегментов печени с метастазами. У 12 нерезектабельных больных в отдаленном периоде были выполнены повторные наружные чрескожные чреспеченочные эндобилиарные вмешательства (табл. 3). Медиана выживаемости больных с нерезектабельными метастазами неКРР в печень, осложненные желтухой, составила 7 месяцев.

В целом, после операций на печени в раннем послеоперационном периоде из 8 пациентов умер 1 (12,5 %) больной.

Отдаленные результаты прослежены у 7 больных, перенесших операции на печени в сроки от 3 до 58 месяцев. У 3 больных в разные сроки (7, 19 и 26 месяцев) после операции отмечено появление новых метастазов в оставшейся печени и у 2 больных диагностированы внепеченочные метастазы в легкие. Все пациенты получали системную ХТ. Умерло в разные сроки после операции (от 18 месяцев до 3,5 лет) 6 больных. Из них больше 2 лет прожили 5 пациента, больше 3 лет – 2 пациентов, больше 4 лет – 1 больной. В настоящий момент после операции на печени жив один пациент. Срок наблюдения составил 4 года и 8 месяцев. Рецидива внутripеченочных и внепеченочных метастазов у данного больного



не выявлено. В среднем, медиана выживаемости оперированных больных при комбинированном лечении составила 31,2 месяца.

Отдаленные результаты 1–3 курсов внутриартериального лечения в сроки от 3 месяцев до 3 лет прослежены у 34 пациентов с нерезектабельными метастазами неКРР в печень. Медиана выживаемости этой группы больных составила 15,3 месяцев. Прогрессирование опухолевого процесса в отдаленном периоде за счет увеличения в размерах имеющихся метастазов в печени после нескольких курсов ХЭПА у 12 (35,3 %) больных было связано с появлением паразитных и коллатеральных путей перетоков (из правой диафрагмальной и левой желудочной артерий) к опухоли, потребовавшее химиоэмболизации этих артерий, нередко при помощи микрокатетерной техники катетеризации.

Появление новых метастазов в печени при наличии старых очагов у 15 (44,1 %) пациентов не являлось противопоказанием для продолжения внутриартериального лечения. Увеличение в размерах имеющихся очагов в печени и появление внепеченочных метастазов у 7 (20,6 %) больных служило показанием к проведению системной химиотерапии.

В целом, отдаленные результаты комплексного рентгенохирургического лечения больных с метастазами неКРР в печень, включая эндоваскулярные и эндобилиарные вмешательства, изучены у 52 больных. О 5 пациентах (у 3 после 1 курса ХЭПА и у 2 больных после ЧЧХД) сведений нет.

В течение первого года после комбинированного лечения (в сроки от 3 до 12 месяцев) умерло 17 (32,7%) пациентов в возрасте старше 67 лет с нерезектабельными метастазами неКРР в печень, из них 12 больных, поступивших в стационар с клиникой механической желтухи. Еще 19 (36,5%) пациентов умерло в сроки от 1 года до 4 лет, из них больше 1 года прожило 15 больных, больше 2 лет – 7 пациентов, больше 3 лет – 2 больных.

В зависимости от числа курсов эндоваскулярного лечения (ХИПА и ХЭПА) и проведенного комплексного хирургического лечения,

включая и эндобилиарные вмешательства, медиана выживаемости для всех больных с метастазами неКРР в печень составила 17 месяцев; средняя продолжительность жизни больных составила $(23,7 \pm 3,2)$ месяцев (табл. 4).

Таблица 4

Медиана выживаемости больных с метастазами неКРР в печень в зависимости от числа курсов ХЭПА (по Каплан-Майеру)

Factor	Mean	SE	95% CI for the mean	Median	95% CI for the median
1	16,737	4,551	7,816 to 25,657	6,000	5,000 to 21,000
2	27,684	5,085	17,716 to 37,651	17,000	15,000 to 27,000
3	16,733	2,305	12,215 to 21,251	—	—
Overall	23,779	3,207	17,494 to 30,064	17,000	14,000 to 27,000

В настоящий момент живы 16 (30,8 %) больных, из них у 14 больных эндоваскулярные и эндобилиарные вмешательства выполнялись в 2013–2014 годах. Четырехлетний рубеж преодолел один пациент, который жив в настоящее время на протяжении 4 лет и 8 месяцев.

Выводы

Комбинированное лечение пациентов с метастазами неКРР в печень, включающее резекцию сегментов печени на фоне предоперационной химиоинфузии и ХЭПА, позволяет достичь высоких показателей выживаемости (медиана 31,2 месяца). Применение 2 курсов ХЭПА у 6,9 % больных с условно резектабельными метастазами (объем поражения печени более 60%) позволило уменьшить размеры опухоли, благодаря чему удалось увеличить их резектабельность с 8,3 до 16,7 %. У больных с метастазами неКРР в печень, осложненного механической желтухой, выполнение первым этапом лечения наружных чрескожных чреспеченочных эндобилиарных вмешательств с целью купирования билиарной гипертензии позволяет не только провести в последующем системную или регионарную ХТ, но и выполнить, при резектабельности процесса, резекцию печени с метастазами, что, в свою очередь, увеличивает продолжительности жизни этой группы больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Выбор метода химиоэмболизации печеночной артерии при первичном и метастатическом раке печени / А. А. Серегин, А. И. Зайцев, Е. Г. Шарабрин [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. — 2013. — Т. 18, № 4. — С. 27–35.
2. Гранов А. М. Интервенционная радиология в онкологии (пути развития и технологии): Научно-практическое издание / А. М. Гранов, М. И. Давыдов. — СПб.: Фолиант, 2013. — 560 с.
3. Гранов Д. А. Рентгеноэндоваскулярные вмешательства в лечении злокачественных опухолей печени / Д. А. Гранов, П. Г. Таразов. — СПб.: Фолиант, 2002. — 236 с.
4. Давыдов М. И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 г. / М. И. Давыдов, Е. М. Аксель // Вест. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2008. — Т. 19, № 2 (Прил. 1). — С. 52–90.
5. Комов Д. В. Лекарственное лечение первичного и метастатического рака печени / Д. В. Комов, Е. В. Рошин, И. Б. Гуртовая. — М.: Триада-Х., 2002. — 136 с.
6. Операции на печени: руководство для хирургов / А. В. Вишневский, В. А. Кубышкин, А. В. Чжао, Р. З. Икрамов. — М.: Медицина, 2003. — 164 с.

7. Патютко Ю. И. Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени / Ю. И. Патютко. — М. : Практическая медицина, 2005. — 234 с.
8. Поликарпов А. А. Рентгеноэндоваскулярные вмешательства в лечении больных с нерезектабельными метастазами неколоректального рака в печень / А. А. Поликарпов, П. Г. Таразов, Д. А. Гранов, В. В. Попов // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2010. — Т. 15, № 4. — С. 33-41.
9. Радиология 2000. Лучевая диагностика и лучевая терапия на пороге третьего тысячелетия / Сборник трудов МОРАГ ЭКСПО. — М., 2000. — 754 с.
10. Результаты повторных операций на печени по поводу злокачественных новообразований / Ю. И. Патютко, А. Л. Пылёв, А. А. Иванов [и др.] // *Хирургия*. — 2012. — № 10. — С. 14-20.
11. Рентгеноэндоваскулярные вмешательства в комбинированном лечении больных с метастазами колоректального рака в печени / С. А. Алентьев, И. И. Дзидзава, С. Я. Ивануса [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2013. — Т. 18, № 4. — С. 17-26.
12. Ташиев Р.К. Первичный и метастатический рак печени: Учебное пособие / Р. К. Ташиев. — Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2008. — 336 с.
13. Adam A. Interventional radiology in the treatment of hepatic metastases / A. Adam // *Cancer Treat. Rev.* — 2002. — Vol. 28 (2). — P. 93-99.
14. Analysis of prognostic factors for liver metastasis of gastric cancer after hepatic resection: A multi-institutional study of the indications for resection / K. Shirabe, M. Shimada, T. Matsumata [et al.] // *Hepatogastroenterol.* — 2003. — Vol. 50, № 53. — P. 1560-1563.
15. Boyle P. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004 / P. Boyle, J. Ferlay // *Ann. Oncology.* — 2005. — Vol. 16 (3). — P. 481-488.
16. Brancatisano R. Is radical hepatic surgery safe? / R. Brancatisano, A. Isla, N. Habib // *Am. J. Surg.* — 1998. — Vol. 175, № 2. — P. 161-163.
17. Choti M. A. Surgical resection of hepatic metastases / M. A. Choti // In: Geschwind J. F., Soulen M. C., eds. *Interventional Oncology: Principles and Practice*. — New York, NY: Cambridge University Press, 2008. — P. 243-248.
18. Docetaxel and oxaliplatin combination in second-line treatment of patients with advanced gastric cancer / C. Barone, M. Basso, G. Schinzari [et al.] // *Gastric Cancer.* — 2007. — Vol. 10, № 2. — P. 104-111.
19. Elias D. Surgery for liver metastases from breast cancer // D. Elias, D. Pietroantonio // H. P. B. — 2006. — Vol. 8. — P. 97-99.
20. Folkman J. The role of angiogenesis in tumor growth / J. Folkman // *Semin. Cancer Biol.* — 1992. — № 3. — P. 65 — 71.
21. Gadaleta C. D. Trans-arterial chemoembolization as a therapy for liver tumors: New clinical developments and suggestions for combination with angiogenesis inhibitors / C. D. Gadaleta, G. Ranieri // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — Vol. 80 (1). — P. 40-53.
22. Gorbunova V. A. Conservative treatment of primary and metastatic liver cancer / V. A. Gorbunova. — Moscow: Medical Information Agency, 2013. — 287 p.
23. Gupta S. Intra-arterial liver-directed therapies for neuroendocrine hepatic metastases // S. Gupta // *Seminars in Interventional Radiology.* — 2013. — Vol. 30, № 1. — P. 28-38.
24. Hepatic resection of liver metastases from gastric carcinoma / M. Miyazaki, H. Itoh, K. Nakagawa [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 92, № 3. — P. 490-493.
25. Hepatic resection for noncolorectal, nonneuroendocrine metastases: A fifteen-year experience with ninety-six patients / L. E. Harrison, M. F. Brennam, E. Newman [et al.] // *Surgery.* — 1997. — Vol. 121, № 6. — P. 625-632.
26. Hoogewoud H. M. Hepatocellular carcinoma and liver metastases: Diagnosis and treatment / H. M. Hoogewoud. — Berlin: Springer, 1993. — 312 p.
27. Isolated hepatic perfusion with 200 mg melphalan for advanced noncolorectal liver metastases / L. B. J. van Iersel, E. J. Hoekman, H. Gelderblom [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* — 2008. — Vol. 15, № 7. — P. 1891-1898.
28. Lee X-P. Treatment for liver metastases from breast cancer: Results and prognostic factors / X-P. Lee, Z-O. Meng, W-J. Guo, J. Li // *World J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 11, № 24. — P. 3782-3787.
29. Lencioni R. Management of hepatocellular carcinoma with trans-arterial chemoembolization in the era of systemic targeted therapy / R. Lencioni // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — 2012. — Vol. 83 (2). — P. 216-224.
30. Local surgical, ablative, and radiation treatment of metastases / R. D. Timmerman, C. S. Bizekis, H. I. Pass [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* — 2009. — Vol. 59, № 3. — P. 145-170.
31. Liapi E. Transcatheter arterial chemoembolization for liver cancer: Is it time to distinguish conventional from drug-eluting chemoembolization? / E. Liapi, J.F. Geschwind // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* — 2011. — Vol. 34 (1). — P. 37-49.
32. New guidelines to evaluate the response in solid tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada / P. Therasse, S. G. Arbuck, E. A. Eisenhauer [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2009. — Vol. 92. — P. 205-216.
33. Pilot study of regional, hepatic intra-arterial paclitaxel in patients with breast carcinoma metastatic to the liver / L. Camacho, R. Kurzrock, A. Cheung [et al.] // *Cancer.* — 2007. — Vol. 109, № 11. — P. 2190-2196.
34. Phase II trial of low-dose paclitaxel and cisplatin in patients with advanced gastric cancer / K. W. Lee, S. A. Im, T. Yun [et al.] // *Jpn. J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 35, № 12. — P. 720-726.
35. Surgical management for metastatic liver tumors / I. Hirai, W. Kimura, A. Fuse [et al.] // *Hepatogastroenterol.* — 2006. — Vol. 53, № 71. — P. 757-763.
36. Stuart K. Chemoembolization in the management of liver tumors / K. Stuart // *Oncologist.* — 2003. — Vol. 8, № 5. — P. 425-437.
37. Wang D. S. Intra-arterial therapies for metastatic colorectal cancer // D. S. Wang, J. D. Louie, D. Y. Sze // *Seminars in Interventional Radiology.* — 2013. — Vol. 30, № 1. — P. 12-20.
38. Yamamoto A. Locoregional treatment of malignant hepatic tumor with biologic response modifiers / A. Yamamoto, T. Sato // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* — 2008. — Vol. 17. — P. 935-955.
39. Yttrium-90 microsphere radioembolization for the treatment of liver malignancies: a structured meta-analysis / M. A. Vente, M. Wondergem, I. van der Tweel [et al.] // *Eur. Radiol.* — 2009. — Vol. 19 (4). — P. 951-959.



МЕТОДИ ІНТЕРВЕНЦІЙНОЇ
РАДІОЛОГІЇ
В ДІАГНОСТИЦІ ТА
ЛІКУВАННІ ХВОРИХ
З МЕТАСТАЗАМИ
НЕКОЛОРЕКТАЛЬНОГО
РАКУ В ПЕЧІНКУ

Ю. В. Авдос'єв

Резюме. В статті дана оцінка результатів діагностики та лікування 58 хворих з метастазами неколоRECTального раку в печінку, що ускладнився у 20 хворих механічною жовтяницею. Усього виконано 170 ендovasкулярних та 41 антеградних ендобіліарних втручань. Повний регрес пухлини на внутрішньо-артеріальне лікування не отримано в жодному разі; частковий регрес відмічено у 16 (33,3 %) пацієнтів, стабілізація пухлинного процесу – у 20 (41,7 %), прогресування злоякісного процесу – у 12 (25,0 %). Медіана виживання для резектабельних хворих склала 31,2 місяці, для нерезектабельних – 15,3 місяці.

Ключові слова: метастази неколоRECTального раку в печінку, регіонарна хіміотерапія та хіміоемболізація, резекція печінки, комбіноване лікування.

METHODS OF
INTERVENTIONAL
RADIOLOGY IN THE
DIAGNOSIS AND
TREATMENT OF PATIENTS
WITH THE NON-
COLORECTAL LIVER
METASTASES

Yu. V. Avdosyev

Summary. An analysis of regional chemotherapy outcomes of combined treatment of 58 patients with non-colorectal liver metastases complicated by obstructive jaundice in 20 (34.5 %) patients were carried out in this article. Totally, 58 patients underwent 170 endovascular procedures and 41 percutaneous transhepatic biliary interventions. Complete tumor response to intra-arterial treatment was not recorded in any patient, the partial response – in 16 (33.3 %), stabilization – in 20 (41.7 %) and disease progression – in 12 (25.5 %). The median survival in patients with resectable non-colorectal liver metastases was 31.2 months. For unresectable patients median survival was 15.3 months.

Key words: non-colorectal liver metastases, regional chemotherapy and chemoembolization, liver resection, combined treatment.