ПРИМЕНЕНИЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ ТЕРМОАБЛАЦИИ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С БИЛОБАРНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ

THE USE OF RADIOFREQUENCY THERMAL ABLATION IN COMBINE TREATMENT OF PATIENTS WITH LIVER BILOBAR METASTASES FROM COLORECTAL CANCER

Каганов О.И.

Козлов С.В.

Орлов А.Е.

Блинов Н.В.

Kaganov OI

Kozlov SV

Orlov AE

Blinov NV

ФГБОУ ВО «Самарский государственный
медицинский университет» Минздрава России

Samara State Medical
University

Цель — оценить результаты применения радиочастотной термоабляции (РЧТА) в комбинированном лечении билобарных множественных метастазов колоректального рака (КРР) в печени.

Материалы и методы. В программу исследования вошли 176 больных с диагнозом КРР после удаления первичной опухоли толстой кишки с прогрессией онкологического процесса в виде множественных (4 и более) метастазов в печени, расположенных билобарно. Все больные находились на лечении в ГБУЗ СОКОД в период с 2001 по 2014 годы.

В основной группе (98 пациентов) проводилось комбинированное (химиотерапия + РЧТА) лечение. В контрольной группе (78 пациентов) была применена только химиотерапия.

Результаты. В основной группе показатели одно-, двух- и трехлетней выживаемости составили — 73,5%, 25,1%, 7,2%, в контрольной — 39,6%, 6,3%, 2,1% соответственно.

Применение РЧТА позволило достичь показателя общей четырехлетней выживаемости (1,8%), тогда как в контрольной группе была получена лишь трехлетняя выживаемость (2,1%).

Медиана общей выживаемости в основной группе с множественными метастатическими образованиями в печени достигла 18 месяцев, в контрольной — 11 месяцев.

Кривые выживаемости в группах сравнения различались статистически значимо (статистика логрангового критерия 3,77, $p=0,000$).

Вывод. Применение РЧТА в комбинации с химиотерапией при лечении билобарных множественных метастазов КРР позволяет значимо улучшить показатели бессобытийной и общей выживаемости по сравнению с группой больных, которым проводилась только химиотерапия.

Ключевые слова: колоректальный рак, комбинированное лечение, радиочастотная термоабляция, билобарные метастазы.

Aim — determination of RFTA place in the combined treatment of bilobar liver metastatic process of colorectal cancer.

Materials and methods. 176 patients with colorectal cancer with multiple (more than 4) bilobar liver metastases were included in the study after primary tumor removal. The research was held in Samara Regional Oncology Centre from 2001 to 2014. According to the treatment method patients were divided into two groups. Main group got the combined (chemotherapy + RFTA) treatment (98 patients). In control group only chemotherapy was applied to 78 patients.

Results. One-, two- and three-year OS were 73.5%, 25.1%, 7.2% in the main group and 39.6%, 6.3%, 2.1% in the control group. With RFTA application we reached the 1.8% index of four-year survival in the main group, while three-year survival in the control group was only 2.1%. The OS median reached 18 months in the main group and 11 months in the control group, OS curves in two comparing groups were significantly different (log-rank test 3.77, $p=0,000$).

Conclusion. Combination of RFTA with chemotherapy as the treatment of bilobar liver metastases of colorectal cancer, significantly improves the DFS and overall survival indexes, comparing to the group of patients who received only chemotherapy.

Keywords: colorectal cancer, combined treatment, radiofrequency thermal ablation, bilobarmethastases.

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно в мире регистрируется около миллиона новых случаев заболеваний колоректальным раком (КРР), в России — более 50 тысяч случаев [1].

Смертность от рака ободочной и прямой кишки остается высокой. Основной причиной смертности является диссеминация процесса в виде появления отдаленных метастазов. Печень является основным «органом-мишенью» на пути гематогенного распространения вторичных новообразований [2]. «Золотым стандартом» комбинированного лечения метастатических образований и по сей день является хирургический метод, но, к сожалению, резектабельность метастазов КРР не превышает 15–20% [2, 3]. Это связано с тем, что наиболее часто диагностируются множественные билобарные метастазы, поражающие обе доли печени. При данной распространенности процесса показано проведение расширенных резекций печени, которые сопровождаются высоким числом осложнений и летальностью [4, 5]. Все это заставляет хирургов использовать новые виды малоинвазивного, органосохраняющего лечения больных с билобарными метастазами КРР в печени. Одним из таких методов является радиочастотная термоабляция (РЧТА) [2].

Изначально РЧТА считалась только паллиативной методикой, но в клинических рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) 2009 года отмечено, что результаты комбинации химиотерапии и РЧТА находятся в стадии изучения и рассматриваются как альтернатива хирургического лечения метастазов КРР [2]. Однако единого мнения о месте термоабляции в комбинированном лечении в настоящее время нет.

ЦЕЛЬ

Оценить результаты применения РЧТА в комбинированном лечении билобарных множественных метастазов КРР в печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В программу исследования вошли 176 больных с диагнозом КРР после удаления первичной опухоли толстой кишки с прогрессией онкологического процесса в виде множественных (более 4) метастазов в печени, расположенных билобарно. Больные находились на лечении в ГБУЗ СОКОД в период с 2001 по 2014 годы.

Стадии по классификации TNM		Контрольная (n=78)		Основная (n=98)	
		абс. число	%	абс. число	%
1 стадия	T1-2 N0 M0	10	12,8	15	15,3
2 стадия	T3-4 N0 M0	60	76,9	72	73,5
3 стадия	T1-4 N1-3 M0	8	10,3	11	11,2
всего больных		78	100	98	100

Критерий Пирсона 0,999695; $p=0,8$

Таблица 1. Распределение больных групп сравнения с диагнозом рак ободочной и прямой кишки по стадиям заболевания

В основной группе (98 пациентов) проводилось комбинированное (химиотерапия + РЧТА) лечение. В контрольной группе (78 пациентов) была применена только химиотерапия.

После удаления первичной опухоли выставлялся клинический диагноз по системе pTNM (таблица 1).

В анализируемых группах 4 стадия КРР не выставлялась, так как при удалении первичной опухоли отдаленных метастазов выявлено не было. В обеих группах наиболее часто встречалась 2 стадия заболевания (в основной — у 72 больных, в контрольной — у 60 больных). В послеоперационном периоде больным с 1 и 2 стадией КРР химиотерапия и лучевая терапия не были показаны. В основной группе — у 11 (11,2%) и в контрольной — у 8 (10,3%) пациентов была выставлена 3 стадия распространенности процесса. Это являлось показанием к проведению химиотерапии в адъювантном режиме, но больные от данного лечения отказались. Таким образом, в исследуемых группах проводилось только хирургическое лечение первичной опухоли толстой кишки.

Средний возраст больных в группах сравнения составил $57,04 \pm 7,67$ и $57,53 \pm 8,22$ ($p=0,68$) соответственно. Во время диспансерного наблюдения прогрессия процесса в виде появления отдаленных метастазов в основной группе была выявлена через $14,72 \pm 5,85$, в контрольной — через $14,15 \pm 5,91$ месяца ($p=0,52$) после операции на толстой кишке.

Для уточнения распространенности метастатического поражения выполнялась КТ брюшной полости с контрастным усилением. С целью верификации вторичных новообразований проводилась пункционная аспирационная биопсия. При цитологическом исследовании полученного материала у всех больных была диагностирована аденокарцинома.

Число метастазов КРР в печени	Контрольная (n=78)		Основная (n=98)	
	абс. число	%	абс. число	%
четыре	40	51,3	48	49
пять	25	32,1	31	31,6
шесть	13	16,6	19	19,4
всего	78	100	98	100

Критерий Пирсона 0,9993822; $p=0,6$

Таблица 2. Распределение больных групп сравнения по числу метастазов КРР в печени

Размеры метастазов КРР в печени	Контрольная (n=363)		Основная (n=461)	
	абс. число	%	абс. число	%
до 2 см	147	40,5	174	37,7
2—3 см	150	41,3	198	43,0
больше 3 см	66	18,2	89	19,3
всего	363	100	461	100

Критерий Пирсона 0,9839150; $p=0,6$

Таблица 3. Распределение метастазов КРР в печени у больных групп сравнения по размеру

Общее число выявленных метастатических узлов в печени в контрольной и основной группах составило 363 и 461, среднее число — $4,05 \pm 1,30$ и $4,01 \pm 1,44$ ($p=0,92$), размеры — $2,17 \pm 0,58$ см и $2,14 \pm 0,60$ ($p=0,66$) соответственно (таблицы 2, 3).

Больным с множественными билобарными метастазами в печени проведение хирургического лечения не было показано в связи с распространенностью процесса. У пациентов контрольной и основной групп были диагностированы метастазы размерами до 3 см — 297 (81,8%) и 372 (80,7%), больше 3 см — 66 (18,2%) и 89 (19,3%), ($p=0,93$ и $p=0,96$ соответственно).

Для комплексной оценки распространенности метастатического поражения нами был применен метод, используемый в критериях RECIST: у каждого больного проводился подсчет суммы максимальных диаметров метастазов, в основной группе она составила $8,33 \pm 2,30$ см, в контрольной — $8,42 \pm 2,65$ см ($p=0,84$).

Таким образом, больные в исследуемых группах были сопоставимы по числу и размерам выявленных метастазов КРР в печени.

На первом этапе больным обеих групп проводилась системная химиотерапия с интервалом 3 недели по схеме FOLFOX / FOLFIRI. После каждых 3 курсов химиотерапии выполнялось контрольное КТ брюшной полости с целью определения эффективности химиотерапии. Результаты проводимого лечения оценивались по критериям RECIST. Определялась динамика размеров и числа метастатических очагов: полный ответ — исчезновение всех очагов-мишеней; частичный ответ — уменьшение минимум на 30% суммы наибольших диаметров измеряемых очагов относительно начала лечения; прогрессирование заболевания — увеличение более чем на 20% суммы наибольших диаметров; стабилизация — отсутствие существенного уменьшения суммы наибольших диаметров.

В основной группе при условии стабилизации процесса на фоне проводимой химиотерапии после 3 курса выполнялась РЧТА метастазов печени, в контрольной группе проводилась только химиотерапия.

Основным критерием оценки лечения была бессобытийная и общая выживаемость. К понятию «общая выживаемость» относится период от начала лечения до смерти, «бессобытийная выживаемость» — период от начала лечения до регистрации прогрессирования онкологического процесса. Медиана общей выживаемости — время, в течение которого умирают 50% субъектов наблюдения. Медиана бессобытийной выживаемости — время, в течение которого у 50% больных выявляется прогрессия онкологического процесса.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты бессобытийной выживаемости в основной и контрольной группах с множественными билобарными метастазами в печени представлены на рисунке 1.

В основной группе одногодичная бессобытийная выживаемость составила 13,5%, в контрольной — 10,2%. Проведение РЧТА позволило достичь в основной

Рисунок 1. Бессобытийная выживаемость (Каплан — Мейер) у больных основной и контрольной групп с множественными билобарными метастазами колоректального рака в печени.

группе двухлетней выживаемости — 3,4%, в то время как в контрольный аналогичный показатель равнялся нулю. Медиана бессобытийной выживаемости в основной группе была выше, чем в контрольной, и составила 9 и 6 месяцев соответственно. Кривые бессобытийной выживаемости в исследуемых группах различались статистически значимо (статистика логрангового критерия 2,12, $p=0,05$).

Таким образом, применение РЧТА на этапе комбинированного лечения позволило значимо улучшить результаты бессобытийной выживаемости у больных с множественными билобарными метастазами КРР в печени по сравнению с пациентами, которым проводилась только химиотерапия.

В первый год наблюдений после РЧТА у 26 больных рецидива и прогрессии заболевания по КТ брюшной полости выявлено не было. Прогрессия заболевания в виде рецидива в области воздействия РЧТА и появления новых метастазов была диагностирована у 67 пациентов, из них у 42 (62,7%) больных были множественные метастазы или размеры метастазов были более 3 см в диаметре. При дальнейшем наблюдении у всех больных исследуемых групп была выявлена прогрессия заболевания в виде появления новых метастазов, что явилось показанием к смене схемы химиотерапии FOLFOX / FOLFIRI в основной группе у 12 (13%), в контрольной — у 8 (9%) больных. Стабилизация метастатического процесса на фоне второй линии химиотерапии была достигнута в основной группе у 7 больных, которым была проведена повторная РЧТА. Химеоэмболизация печени сферами с доксирубицином проведена в основной группе 15 больным, в контрольной — 16 больным, что позволило достичь стабилизации прогрессии у 2 и 3 пациентов соответственно. Остальным больным в группах сравнения специальное лечение не было показано, поэтому они были направлены на симптоматическое лечение по месту жительства.

Рисунок 2. Общая выживаемость у больных (Каплан — Мейер) основной и контрольной групп с множественными билобарными метастазами колоректального рака в печени.

Показатели общей выживаемости в группах исследования представлены на **рисунке 2**.

В основной группе показатели одно-, двух- и трехлетней выживаемости составили — 73,5%, 25,1%, 7,2%, в контрольной — 39,6%, 6,3%, 2,1% соответственно. Применение РЧТА позволило достичь показателя общей четырехлетней выживаемости — 1,8%, тогда как в контрольной группе была получена лишь трехлетняя выживаемость — 2,1%.

Медиана общей выживаемости в основной группе с множественными метастатическими образованиями в печени достигла 18 месяцев, в контрольной — 11 месяцев. Кривые выживаемости в группах сравнения различались статистически значимо (статистика логрангового критерия 3,77, $p=0,000$).

■ ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В представленной статье отражены результаты проведенного сравнительного анализа эффективности применения метода РЧТА в комбинированном лечении билобарных метастазов КРР в печени (основная группа) с результатами применения только химиотерапии (контрольная группа).

Метод РЧТА является малоинвазивным методом локальной деструкции, широко применяемым в комбинированном лечении метастатического рака печени [6]. В своей работе Gleisner AL с соавторами представил результаты нерандомизированного контролируемого клинического исследования с участием 258 больных, которым проводилась РЧТА метастазов КРР в печени [7]. Исследование показало, что 3-летняя безрецидивная выживаемость была значительно выше у пациентов,

которым выполнялось хирургическое вмешательство (40%), чем у больных, которым проводилась РЧТА, — 34% ($p=0,01$) [7]. Однако, по результатам лечения с применением РЧТА, представленным Siperstein AE с соавторами (в исследовании приняли участие 243 пациента) и Gillams AR, Lees WR (в исследовании участвовали 309 пациентов), была достигнута 3- и 5-летняя выживаемость — 20% и 18% соответственно [4, 8]. Авторы отмечают, что доказательства эффективности применения РЧТА в лечении метастазов КРР в печени трудно интерпретировать ввиду явных различий в критериях отбора пациентов и проведенной терапии.

В основной группе при выявлении билобарных метастазов КРР в печени проводилась химиотерапия, и при стабилизации метастатического процесса, который оценивался по критериям RECIST, выполнялась РЧТА метастатических образований [8, 9].

Проведение химиотерапии на дооперационном этапе преследует ряд важных целей. Положительный ответ на химиотерапевтическое лечение также является важным прогностическим фактором риска возникновения прогрессии заболевания после проведенной операции. При возникновении новых метастазов на фоне проводимой химиотерапии проведение хирургического лечения не показано [9].

Для оценки отдаленных результатов лечения была изучена общая и бессобытийная выживаемость.

Проведение химиотерапии позволило достичь одногодичной выживаемости в контрольной группе — 10,2%. Полученные значения совпадают с литературными данными [7, 8]. Проведение РЧТА позволило значительно улучшить бессобытийную выживаемость. У больных основной группы были получены двухлетние показатели — 3,4%.

Показатели общей выживаемости были также значительно выше в основной группе (статистика логрангового критерия 3,77 $p=0,000$ соответственно). По данным Долгушина Б.И. и соавторов, при проведении хирургического лечения единичных билобарных метастазов КРР в печени были получены четырехлетние показатели выживаемости 35,7%, при множественном билобарном поражении годичной выживаемости получено не было, медиана достигала 6 месяцев [10]. Применение РЧТА при лечении при множественных билобарных метастазах медиана общей выживаемости достигла 18 месяцев.

■ ВЫВОДЫ

Применение РЧТА в комбинации с химиотерапией при лечении билобарных множественных метастазов КРР позволяет значительно улучшить показатели бессобытийной и общей выживаемости в сравнении с группой больных, которым проводилась только химиотерапия. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. *Вестник ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2011;Т22;3(85). Прил 1. [Davydov MI, Aksel' EM. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranakh SNG v 2009 g. *Vestnik GU RONTs im. Blokhina RAMN*. 2011;Vol.22;3(85). Pril 1. (In Russ.)].
- Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской онкологии (ESMO). Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. М., 2009. [Minimal'nye klinicheskie rekomendatsii Evropeiskogo Obshchestva Meditsinskoi onkologii (ESMO). *Izdatel'skaya gruppa RONTs im. N.N. Blokhina RAMN*. М., 2009. (In Russ.)].
- Brouquet A, Benoist S, Nordlinger B. New Neoadjuvant Chemotherapy for Resectable Liver Metastases of Colorectal Cancer. Multidisciplinary Management of Liver Metastases in Colorectal Cancer. 2017; 169–175. doi.org/10.1007/978-94-017-7755-1_12
- Gillams AR, Lees WR. Five-year survival in 309 patients with colorectal liver metastases treated with radiofrequency ablation. *European Radiology*. 2009;19:1206–13. doi.org/10.1007/s00330-008-1258-5
- Pozzo C, Barone C. Advances in neoadjuvant therapy for colorectal cancer liver metastases. *Cancer Treatment Reviews*. 2008;34:293–01. doi.org/10.1016/j.ctrv.2008.01.004
- Karim M. Eltawil, Nana Boame, Richard Mimeault et al. Patterns of recurrence following selective intraoperative radiofrequency ablation as an adjunct to hepatic resection for colorectal liver metastases. *Journal of Surgical Oncology*. 2014;110(6):734–738. doi.org/10.1002/jso.23689
- Gleisner AL, Choti MA, Assumpcao L, Nathan H, Schulick RD, Pawlik TM. Colorectal liver metastases: recurrence and survival following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection-radiofrequency ablation. *Arch Surg*. 2008;143(12):1204–1212. doi:10.1001/archsurg.143.12.1204
- Siperstein AE, Berber E, Ballem N et al. Survival after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: 10 year experience. *Annals of Surgery*. 2007;246:559–565. doi.org/10.1016/s0739-5930(08)79112-8
- Pozzo C, Barone C. Advances in neoadjuvant therapy for colorectal cancer liver metastases. *Cancer Treatment Reviews*. 2008;34:293–01. doi.org/10.1016/j.ctrv.2008.01.004
- Долгушин Б.И., Патютко Ю.И., Косырев В.Ю., Шолохов В.Н. Радиочастотная термоабляция опухолей печени. М.: Практическая медицина, 2007. [Dolgushin BI, Patyutko YuI, Kosyrev VYu, Sholokhov VN. Radiochastotnaya termoablatsiya opukholei pecheni. М.: *Prakticheskaya meditsina*, 2007. (In Russ.)].

Участие авторов

Концепция и дизайн исследования: Каганов О.И., Козлов С.В., Орлов А.Е., Блинов Н.В.

Сбор и обработка материалов: Каганов О.И., Козлов С.В., Блинов Н.В.

Написание текста: Каганов О.И., Блинов Н.В.

Редактирование: Каганов О.И., Козлов С.В., Орлов А.Е., Блинов Н.В.

Конфликт интересов отсутствует.

■ Автор для переписки

Каганов Олег Игоревич

Адрес: Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.
E-mail: okaganov@yandex.ru
Тел. +7 (905) 017 52 33.

■ Corresponding Author

Каганов Олег Игоревич

Address: Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya st., Samara, Russia, 443099.
E-mail: okaganov@yandex.ru
Tel. +7 (905) 017 52 33.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Каганов О.И. — д.м.н., профессор кафедры онкологии СамГМУ.
E-mail: okaganov@yandex.ru

Козлов С.В. — д.м.н., профессор кафедры онкологии СамГМУ.
E-mail: kozlovsv@samaraonko.ru

Орлов А.Е. — д.м.н., доцент кафедры управления качеством в здравоохранении ИПО.
E-mail: orlovae@samaraonko.ru

Блинов Н.В. — студент 6 курса СамГМУ.
E-mail: nik261094@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Kaganov OI — PhD, professor of Oncology department of SamSMU.
E-mail: okaganov@yandex.ru

Kozlov SV — PhD, professor of Oncology department of SamSMU.
E-mail: kozlovsv@samaraonko.ru

Orlov AE — PhD, associate professor of health care management department of SamSMU.
E-mail: orlovae@samaraonko.ru

Blinov NV — 6th year student of SamSMU.
E-mail: nik261094@mail.ru