

РОЛЬ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНЬ

Е. Гребенкин,
У. Станоевич, кандидат медицинских наук,
В. Чхиквадзе, доктор медицинских наук, профессор,
Б. Момджян, кандидат медицинских наук
 Российский научный центр рентгенорадиологии, Москва
E-mail: genbytu@mail.ru

Оценена роль радиочастотной абляции в лечении 41 больного с метастазами колоректального рака в печень. Изучены непосредственные и отдаленные результаты лечения, а также влияние числа и размеров очагов в печени на его отдаленные результаты. 3-летняя общая выживаемость больных составила 32,4%, 5-летняя – 16,2%. Наихудший прогноз отмечен при 6 и более очагах в печени, а также при очагах размером более 5 см.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастазы в печень, радиочастотная абляция.

Рак толстой кишки является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей. До 1 млн человек в мире и более 50 тыс. в России ежегодно заболевают колоректальным раком (КРР). При этом заболеваемость и смертность от этой патологии имеет тенденцию к увеличению [3, 6].

КРР характеризуется низкой выявляемостью на ранних стадиях ввиду малосимптомного течения и отсутствия массовых скрининговых мероприятий, несмотря на высокую заболеваемость. В 19% случаев рак данной локализации диагностируется на I–II стадиях, в 41% – на III стадии. Таким образом, в России у каждого 3-го впервые выявленного больного КРР имеются отдаленные метастазы [6].

Печень принадлежит к числу органов, наиболее часто поражаемых метастазами при опухолях разных локализаций. Метастатическое поражение печени обнаруживается практически у каждого 3-го онкологического больного независимо от первичной локализации опухоли. У 25–50% больных с впервые выявленным КРР имеются синхронные метастазы в печень, а у остальных 40–50% метастазы выявляются в течение 3 лет после лечения первично не распространенного КРР [1, 16]. При этом печень остается единственным пораженным органом в 75% случаев [9].

При отсутствии лечения медиана продолжительности жизни больных метастатическим КРР составляет 6–12 мес [8]. В случае паллиативной полихимиотерапии (ПХТ) показатели 5-летней выживаемости не превышают 5%, медиана продолжительности жизни при использовании современных схем химиотерапии (ХТ) колеблется от 12 до 17 мес [11, 18].

«Золотым» стандартом лечения метастазов КРР в печень является резекция печени в сочетании с химио- и таргетной терапией. По результатам многочисленных проспективных и ретроспективных исследований, 5-летняя выживаемость

достигает в данном случае 30–50% [4, 5, 12, 19]. К сожалению, такие показатели возможны только при наличии в комбинированном лечении хирургического этапа, которому подлежат не более 10–25% больных [2, 12, 19].

Расширение показаний к резекции печени, выполнение двухступенчатых операций, проведение неoadьювантной ХТ, в том числе и регионарной, позволяет увеличить долю подлежащих резекции больных с метастазами КРР в печень, однако не более чем до 30–40% [7, 10, 19].

Учитывая изложенное, нельзя недооценивать роль радиочастотной абляции (РЧА), обеспечивающей деструкцию метастазов в печень без выполнения резекции органа. Эти методики могут применяться у пациентов, у которых неосуществима резекция печени из-за билобарного поражения; возможно также дополнение резекции печени аблацией очагов в оставшейся части органа.

Следует отметить, что у 50–60% больных, перенесших резекцию печени, наблюдается внутривнутрипеченочный рецидив заболевания без генерализации процесса. Повторная резекция выполняема лишь у 20–30% пациентов, у которых также имеются показания к абляции метастазов КРР в печень [15].

Ряд авторов рекомендуют выполнение симультанных вмешательств: сочетание резекции печени с интраоперационной РЧА метастазов оставшейся части органа. Например, в исследовании Т. Kingham (2011 г.) подобная тактика была применена у 118 пациентов. Автор обращает внимание на то, что при размере очага >1 см прогрессирование процесса наступает значительно чаще, чем при очагах <1 см (2-летняя безрецидивная выживаемость – соответственно 81 против 92%; $p=0,013$) [14].

В литературе встречаются данные о возможности викарной гипертрофии здоровой доли печени после выполнения РЧА, что позволяет повысить показатели резектабельности. Это бывает результатом тромбоза в системе портальных вен пораженной доли или сегментов. Обычно подобные тромбозы расцениваются как осложнения РЧА, но в некоторых случаях могут давать лечебный эффект, так как выполняют роль портальной эмболизации и способствуют повышению резектабельности [13]. Использование РЧА в сочетании с системной химио- и таргетной терапией при неоперабельных метастазах в печень улучшает показатели выживаемости (медиана – до 29 мес), но данная тактика связана с практически 100% возникновением рецидивов [17].

Таким образом, на современном этапе развития онкологии отсутствует единое мнение о показаниях к использованию абляционных методик, не изучены роль и эффективность РЧА в лечении больных с множественными метастатическими очагами в печени (>5) и очагами больших размеров (>5 см). Кроме того, остается открытым вопрос, является ли абляция небольших единичных очагов в печени альтернативой резекции.

Нашей целью было уточнить показания к РЧА у больных КРР с метастазами в печень на основании анализа ее непосредственных результатов и определить показатели отдаленной выживаемости в зависимости от числа очагов в печени и их размеров.

В исследование включали больных:

- с операбельными метастазами в печень при невозможности выполнения резекции из-за отказа больного от операции, а также из-за его тяжелого соматического состояния;
- у которых симультанно с резекцией выполнялась РЧА (РЧА очагов оставшейся части печени);

- с прогрессированием процесса в печени после ее резекции при невозможности выполнения повторной резекции;
- у которых РЧА выполняли с циторедуктивной целью при неоперабельных метастазах.

Противопоказаниями для проведения РЧА явились:

- наличие у пациента искусственного водителя сердечного ритма;
- цирроз печени класса С (классификация Чайльд–Пью);
- некорректируемая коагулопатия;
- невозможность выполнения «безопасной РЧА» с сохранением достаточного объема паренхимы печени.

В нашем исследовании РЧА выполнена 41 пациенту. Использовался аппарат для проведения РЧА Метатом-2 с комплектом электродов (регистрационное удостоверение №ФС 022a2006/3278-06). Чаще всего осуществляли чрескожный доступ; в 2 случаях абляцию выполняли интраоперационно, симультанно с резекцией печени; в 2 случаях РЧА производилась у больных с прогрессированием процесса после резекции печени (бисегментэктомия).

При чрескожной абляции в день операции проводили контрольное УЗИ печени, разметку оптимальной точки (точек) вкола на коже и трассы иглы-электрода. Положение пациента – лежа на спине либо на левом боку (в зависимости от намеченного доступа). На спине размещался самоклеящийся нейтральный электрод. Применяли внутривенную анестезию. Во избежание произвольных движений пациента во сне его верхние конечности мягко фиксировали. Направление иглы соответствовало намеченной оси введения электрода. В точке вкола надсекали кожу для свободного прохождения электрода. Электрод вводили под УЗ-наведением в режиме реального времени в заданном направлении, выполняли его точное позиционирование и устанавливали его таким образом, чтобы кончик его рабочей части располагался на противоположном краю опухоли. После выбора необходимой позиции основного электрода включали аппарат для проведения РЧА. При достижении заданных параметров температуры на основном электроде и термоэлектроде аппарат выключали. В ходе операции контролировали температуру в зоне воздействия в режиме реального времени по показателям на дисплее. Электрод из печени извлекали, когда аппарат для РЧА был включен на максимальную мощность, чтобы предотвратить диссеминацию опухолевых клеток по раневому каналу и с целью гемостаза. Если зона планируемого некроза после однократного воздействия не охватывала всю опухоль, проводились дополнительные процедуры абляции. В первые 12 ч после РЧА печени назначали постельный режим. При необходимости проводилось обезбоживание наркотическими и ненаркотическими анальгетиками.

Вводимый в опухоль игольчатый электрод является источником радиочастотного излучения частотой 440 ± 1 кГц. Ткань вблизи рабочей части излучающего электрода нагревается до температуры $50-100^\circ\text{C}$, что приводит к гибели клеток. Комплекс для абляции позволяет измерять температуру

ткани как в центре опухоли, так и на периферии (с помощью отдельной термодпары).

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РЧА

Распределение больных по объему поражения ткани печени показано в табл. 1.

У всех больных, помимо РЧА, проводилась ПХТ по протоколам, утвержденным в Российском научном центре рентгенодиологии. При прогрессировании опухолевого процесса назначалась дополнительная системная ХТ; 20 (48,8%) больных получали таргетную терапию Бевацизумабом и Цетуксимабом.

У 13 пациентов с изолированным внутривенным прогрессированием процесса, помимо системной ХТ, осуществлялась внутриартериальная регионарная ХТ с масляной химиоэмболизацией. В 9 случаях применялась схема FOLFOX, в 4 – FOLFIRI.

Выполняли от 1 до 7 процедур РЧА, в среднем – $1,8 \pm 0,4$ процедуры на 1 пациента. Повторные сеансы РЧА проводились при невозможности обработать все метастатические очаги за 1 сеанс, а также в случае прогрессирования заболевания.

Для оценки динамики эффективности РЧА использовали рентгеновскую компьютерную томографию с контрастированием, а также УЗИ с цветным дуплексным картированием.

Значимых осложнений и летальности после РЧА не отмечено. Транзиторное повышение содержания печеночных ферментов отмечалось в 11 (26,8%) случаях, во всех них показатели стабилизировались в течение 1–2 нед без какой-либо дополнительной терапии.

Болевой синдром, при котором потребовалось назначение наркотических анальгетиков, отмечен у 9 (22,0%) пациентов. Пик болевого синдрома приходился на 1-е сутки после абляции, в дальнейшем в течение 2–3 дней после сеанса РЧА интенсивность болевого синдрома снижалась и позволяла обходиться назначением нестероидных противовоспалительных препаратов. Болевого синдрома продолжительностью более 3 сут не наблюдалось.

В 2 (4,9%) случаях послеоперационный период осложнился формированием абсцессов печени в зоне абляции. Необходимости в открытом дренировании абсцессов не возникало, осложнение благополучно разрешилось путем пункционного дренирования под УЗ-контролем.

Отдаленные результаты лечения с применением РЧА приведены в табл. 2 и на рис. 1.

Согласно данным анализа выживаемости, больше всего больных погибали через 12–36 мес после РЧА; после 5 лет наблюдения, как и у больных в группе хирургического лечения,

Таблица 1

Характеристика больных КРР с метастазами в печень (n=41), у которых выполняли РЧА, в зависимости от числа и размеров очагов

Очаги	Число больных, абс. (%)		
	размер очага, см		
	до 3	3-5	>5
Солитарный: 12 (29,3%)	5 (12,2)	3 (7,3)	4 (9,8)
Единичный (2-3): 8 (19,5%)	3 (7,3)	2 (4,9)	3 (7,3)
Множественные (4 и более): 21 (51,2%)	6 (14,6)	8 (19,5)	7 (17,1)
Всего: 41 (100%)	14 (34,1)	13 (31,8)	14 (34,1)

Таблица 2
Отдаленная выживаемость больных, у которых применена РЧА

Выживаемость (мес), %				Медиана выживаемости, мес	СПЖ, мес
12	24	36	60		
97,3	56,8	32,4	16,2	27	35,3±3,7

Примечание. СПЖ – средняя продолжительность жизни.

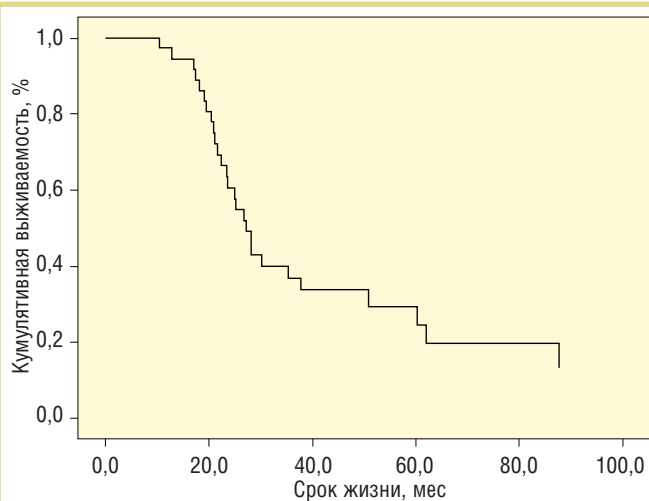


Рис. 1. Выживаемость больных, у которых применена РЧА

Таблица 3
Показатели безрецидивной выживаемости в группе больных, у которых применена РЧА

Безрецидивная выживаемость (мес), %				Медиана безрецидивной выживаемости, мес	СПЖ до наступления рецидива, мес
12	24	36	60		
56,8	32,4	27,0	13,5	16	29,9±4,3

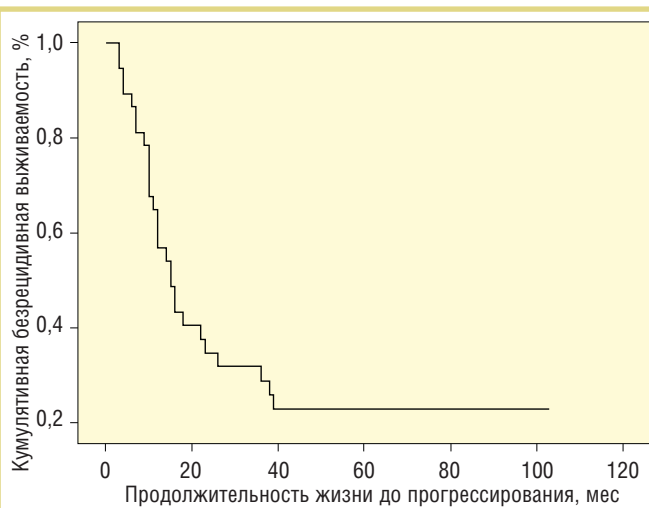


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость больных, у которых применена РЧА

смертность значительно снижалась. Данные анализа безрецидивной выживаемости представлены в табл. 3 и на рис. 2.

Анализ полученных данных показывает, что у большинства больных прогрессирование процесса наблюдалось в срок до 24 мес наблюдения; после 40 мес прогрессирования не отмечалось, т.е. в группе РЧА после 5 лет наблюдения летальность в основном была обусловлена неонкологическими причинами.

Нами определена роль таких прогностических факторов, как размер и число метастатических очагов в печени. Для определения влияния числа очагов на общую выживаемость мы выделили 4 группы больных: 1-я – с солитарными очагами; 2-я – с единичными очагами (2–3); 3-я – с 4–5 очагами; 4-я – с 6 и более очагами (табл. 4).

Как видно из табл. 4, выживаемость у больных с единичными очагами в печени больше, чем у больных с солитарными очагами, однако при попарном сравнении разница не достоверна ($p=0,7$).

Наихудшим прогноз был при 6 очагах и более, однако медиана выживаемости даже в этой группе оказалась выше, чем в среднем при ХТ. Выживаемость в группе с 4–5 очагами достоверно отличалась от таковой в группе с 2–3 очагами ($p<0,04$); разница с 1-й группой недостоверна ($p=0,06$).

Таблица 4
Зависимость выживаемости больных, у которых применена РЧА, от числа очагов в печени

Очаги	3-летняя выживаемость, %	Медиана выживаемости, мес
Солитарный (n=9)	44,5	29
2–3 (n=7)	57,1	38
4–5 (n=11)	27,3	25
6 и более (n=10)	10	19

Примечание. Здесь и в табл. 5: различия достоверны при $p<0,01$.

Таблица 5
Зависимость выживаемости в группе больных, у которых применена РЧА, от размеров наибольшего очага

Размер очагов, см	3-летняя выживаемость, %	Медиана выживаемости, мес
До 3 (n=12)	58,3	38
3–5 (n=13)	41,7	33
>5 (n=12)	0	18

Таблица 6
Результаты лечения больных в зависимости от стадии заболевания по классификации EGMTG

Стадия	Медиана выживаемости, мес
IVA (n=9)	43,2
IVB (n=11)	26,8
IVC (n=11)	35,8
IVD (n=10)	21,6

Примечание. $p=0,008$.

Полученные данные позволяют сделать вывод, что число очагов в печени влияет на прогноз при выполнении РЧА, однако статистически значимо – только в 4-й группе (6 очагов и более).

Для анализа влияния размеров наибольшего очага на прогноз больные были разделены на 3 группы: 1-я – с очагами до 3 см; 2-я – 3–5 см; 3-я – >5 см (табл. 5).

Выживаемость в группе больных с очагами до 3 см и 3–5 см достоверно не различалась ($p=0,6$), медиана выживаемости была сопоставима с таковой в группе хирургического лечения, хотя 5-летняя выживаемость была ниже (16,7 и 25%). Выживаемость в группе лиц с очагами >5 см была существенно хуже; различия с выживаемостью в 1-й и 2-й группах были достоверными (соответственно $p<0,01$ и $p<0,02$); 3 года не прожил ни один больной; однако медиана выживаемости в данной группе оказалась выше, чем в среднем при ХТ.

Таким образом, анализ приведенных данных показывает, что влияние на прогноз течения заболевания оказывают оба фактора (число и размер очагов). Наихудший прогноз наблюдается при наличии 6 и более очагов, а также при очагах >5 см.

Нами применена классификация EGMTG [20], разработанная для определения операбельности пациентов. Операбельными считаются пациенты групп IVA и IVB.

Согласно данной классификации, больные были разделены на 4 группы. Отдаленные результаты лечения представлены в табл. 6.

Как видно из табл. 6, более 1/2 больных относились к группам IVC и IVD. Это, как правило, больные, не подлежащие резекции печени, однако выполнение РЧА позволило получить хорошие показатели выживаемости (медиана выживаемости – 35,8 и 21,6 мес соответственно), существенно более высокие, чем при ХТ [11, 18]. Отдельно стоит отметить то, что данная классификация позволяет определить прогноз как в группе больных, у которых применена РЧА, так и в группе больных с резекциями печени.

Из изложенного можно сделать выводы:

- РЧА – безопасный и эффективный метод лечения метастазов КРР в печень, позволяющий получить хорошие показатели отдаленной выживаемости (3-летняя выживаемость – 32,4%, 5-летняя – 16,2%);
- данный метод лечения является безопасным и применимым у соматически ослабленных больных, не подлежащих резекции печени;
- риск прогрессирования процесса наиболее велик в первые 2 года после выполнения РЧА, риск смерти – в первые 3 года;
- на эффективность РЧА влияет число очагов в печени и размер наибольшего очага; наихудший прогноз наблюдается при наличии 6 и более очагов, а также при размере наибольшего очага >5 см; однако даже в этой группе показатели выживаемости оказались выше, чем в среднем при ХТ;
- применение РЧА у неоперабельных больных (IVC и IVD стадии по классификации EGMTG) позволяет добиться удовлетворительных показателей отдаленной выживаемости, существенно превышающих таковые у больных, получавших ХТ;
- несмотря на хорошие результаты, РЧА не является альтернативой резекциям печени, так как даже в группе с небольшими солитарными очагами показатели выживаемости оказались ниже, чем при хирургическом лечении [4, 5, 12, 19].

Литература

1. Базин И.С., Гарин А.М., Жарков С.А. Рак толстой кишки – состояние проблемы. Русский медицинский журнал – 2003; 11 (11): 674–9.
2. Вишневский В.А., Кубышкин В.А., Чжао А.В. и соавт. Операции на печени. Руководство для хирургов / М.: Медицина. – 2003; с. 67–76.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Прил. 1. – 2007; 2 (18):
4. Патютко Ю.И., Сагайдак И.В. Показания и противопоказания к резекциям печени по поводу метастазов колоректального рака. Ценность факторов прогноза и классификация // Анн. хирург. гепатол. – 2003; 1 (8): 10–8.
5. Патютко Ю.И., Сагайдак И.В., Поляков А.Н. Комбинированное лечение больных колоректальным раком с метастатическим поражением печени. Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова. – 2008; 7: 20–3.
6. Чиссов В.И. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 г. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой / М.: МНИОНИ им. Герцена. – 2011.
7. Abdalla E., Adam R. et al. Improving Respectability of Hepatic Colorectal Metastases: Expert Consensus Statement // Ann. Surg. Oncology. – 2006; 13 (10): 1271–80.
8. Bengmark S., Hafström L. The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver. The prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma by laparotomy // Cancer. – 1969; 23 (1): 198–202.
9. Faivre J., Rat P., Jaeck D. et al. Epidemiologie des metastases hepaticques des cancer de colon / Paris: Springer Verlag. – 1992; p. 5–7.
10. Folprecht G., Gruenberger T., Hartmann J. et al. Cetuximab plus FOLFOX6 or cetuximab plus FOLFIRI as neoadjuvant treatment of nonresectable colorectal liver metastases: a randomized multicenter study (CELIM-study) // Lancet Oncol. – 2010; 11: 38–47.
11. Hochster H., Hart L., Ramanathan R. et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study // J. Clin. Oncol. – 2008; 26 (21): 3523–9.
12. Hompes D., Prevo W., Ruers T. Radiofrequency ablation as a treatment tool for liver metastases of colorectal origin // Cancer Imagin. – 2011; 11 (3): 23–30.
13. Jones R., French J., Scott J. et al. Radiofrequency ablation resulting in left lobe hypertrophy and improved resectability // Case. Rep. Gastroenterol. – 2011; 5 (1): 132–5.
14. Kingham T., Tanoue M., Eaton A. et al. Patterns of Recurrence After Ablation of Colorectal Cancer Liver Metastases // Ann. Surg. Oncol. – 2011; 19 (3): 834–41.
15. Leconte M., Chirica M., Oberlin O. et al. Surgical treatment of liver metastasis in patients with colorectal cancer // Pres. Med. – 2011; 41 (1): 58–67.
16. Poston G. Surgical strategies for colorectal liver metastases // Surg. Oncol. – 2004; 13: 125–36.
17. Sgouros J., Cast J., Garadi K. et al. Chemotherapy plus percutaneous radiofrequency ablation in patients with inoperable colorectal liver metastases // W. J. Gastrointest. Oncol. – 2011; 3 (4): 60–6.
18. Tanoue Y., Tanaka N., Nomura Y. Primary site resection is superior for incurable metastatic colorectal cancer // W. J. Gastroenterol. – 2010; 16 (28): 3561–6.
19. Tsoulfas G., Pramateftakis M., Kanellos I. Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancer // World J. Gastrointest. Oncol. – 2011; 3 (1): 1–9.
20. Van Cutsem, Nordlinger B., Adam R. et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases // Eur. J. Cancer. – 2006; 42: 2212–21.

ROLE OF RADIOFREQUENCY ABLATION IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH LIVER METASTASES FROM COLORECTAL CANCER

E. Grebenkin; U. Stanoyevich, Candidate of Medical Sciences; Professor V. Chkhikvadze, MD; B. Momdzhyan, Candidate of Medical Sciences Russian Roentgenoradiology Research Center, Moscow

The role of radiofrequency ablation in the treatment was assessed in 41 patients with liver metastases from colorectal cancer. The immediate and late results of treatment and the impact of the number and sizes of hepatic foci on its late results were studied. Three- and five-year overall survival was 32,4 and 16,2%, respectively. The worst prognosis was noted in patients with 6 hepatic foci or more and with those measuring more than 5 cm.

Key words: colorectal cancer, liver metastases, radiofrequency ablation.