

## **Глава 8. Показания, противопоказания, возможности различных методов лекарственной терапии и других методов лечения при первичном и метастатическом раке печени**

Химиотерапия (ХТ) является одним из компонентов комбинированного и комплексного лечения злокачественных опухолей различных локализаций, включающего хирургическое вмешательство и облучение, а также применяется как самостоятельный метод лечения по показаниям. Однако ПРП, по единодушному мнению онкологов, относится к числу резистентных к ХТ и лучевому лечению форм злокачественных опухолей. Тем не менее вследствие поздней диагностики и низкой резектабельности опухолей этой локализации все еще остается надежда на применение цитостатиков.

При лечении первичных и метастатических опухолей печени предлагаются и проводятся множество схем ХТ, как системной, регионарной, интракруморальной, так и внутрибрюшинной, reg os и др. Многие из них находятся в стадии изучения вследствие малого количества материала и рандомизированных групп исследования результатов лечения.

При метастатических опухолях ХТ целесообразно применять с учетом локализации первичного очага, его гистологической структуры и чувствительности к имеющимся противоопухолевым препаратам, полихимиотерапию — с учетом разных механизмов действия различных химиопрепаратов. Метод лечения выбирается индивидуально с учетом общего состояния больного, наличия одиночного или множественных очагов поражения, глубины их расположения, чувствительности первичной опухоли к методам терапии, степени функциональных нарушений печени и других факторов. Химиотерапия метастатических опухолей проводится в соответствии с принципами лечения первичных локализаций рака для максимально возможного увеличения продолжительности и качества жизни пациентов.

Следует отметить, что оценка степени распространения процесса лишь на основе системы TNM при отборе больных гепатоцеллюлярным раком для хирургического вмешательства, локорегионарной или системной лекарственной терапии на практике является недостаточной. В настоящее время при оценке степени распространения опухоли предлагается кроме TNM-критериев дополнительно учитывать объем поражения печени (менее или более 50 %), наличие или отсутствие асцита, снижение содержания альбу-

мина в сыворотке крови (более или менее 3 г%), повышение билирубина (более или менее 3 г%), уровень альфа-фетопротеина в крови (больше или меньше 400 мг/дл) и щелочной фосфатазы. Оперативное лечение считается целесообразным в основном при сочетании 2 или более патологических показателей (Venooka, 2002). Способ лечения следует рассматривать с позиций возможностей специальной лекарственной терапии — локорегионарной или системной. При гепатоцеллюлярном раке чаще всего обнаруживается фоновое нарушение функции печени за счет хронических инфекций (гепатит В и С) и цирроза различного генеза. Наличие такого патологического фона ограничивает применение ХТ с необходимой интенсивностью вследствие риска повышения токсичности.

Эффективность противоопухолевой химиотерапии оценивается по выживаемости и объективному эффекту в соответствии с градацией Комитета экспертов ВОЗ по 4 степеням:

1. Полная регрессия первичной опухоли и ее метастазов.
2. Частичная регрессия (уменьшение всех или отдельных опухолей на 50 % или больше). Величина опухоли измеряется в 2 перпендикулярных наибольших диаметрах или, по возможности, хотя бы в одном.
3. Стабилизация (без изменения) или уменьшение опухоли менее чем на 50 % при отсутствии новых поражений или ее увеличение не более чем на 25 %.
4. Прогрессирование — увеличение опухоли на 25 % или более либо появление новых опухолевых поражений.

Степень определяется после проведенной терапии при пальпации, динамическом обследовании с применением УЗИ, КТ, а также при сопоставлении показателей опухолевых маркеров (АФП, РЭА и т.д.) в зависимости от локализации первичного очага или метастазов.

Токсичность противоопухолевой химиотерапии оценивают также по степеням:  
1-я — незначительные изменения самочувствия и лабораторных показателей, не требующие коррекции;

2-я — умеренные изменения самочувствия, нарушающие жизнедеятельность больного, и изменения лабораторных показателей, требующие коррекции;

3-я — резкие нарушения, требующие перерыва или прекращения химиотерапии;

4-я — опасность для жизни, требуется немедленная отмена химиотерапии.

По материалам VII Российской онкологической конференции (2003), на сегодняшний день не разработаны стандарты лекарственного лечения ПРП. Последнее находится в стадии клинических исследований. Неудовлетворительная функция печени отмечается более чем у 75 % пациентов вследствие хронических заболеваний печени. При нерезекtableном процессе прогноз неудовлетворительный, выживаемость составляет всего несколько месяцев (A. Pawarode et al., 1998).

## **8.1. Системная химиотерапия рака печени**

В процессе клинических исследований различных противоопухолевых препаратов для лечения гепатоцеллюлярного рака были определены возможности химиотерапии (табл. 15).

**Таблица 15. Эффективность некоторых химиопрепаратов при гепатоцеллюлярном раке (P.S. Johnson et al., 2002)**

Автор	Препарат	Количество пациентов	Объективные эффекты (%)
Damrangak (1973)	Винblastин	25	8
Johnson (1978)	Доксорубицин	44	32
Chlebovski (1984)	Доксорубицин	52	11
Melia (1983)	Этопозид	24	13
Hochster (1985)	Эпирорубицин	18	17
Dunk (1985)	Митоксанtron	22	27
Falkson (1987)	Цисплатин	35	17
Lin (1993)	Ифосфамид	17	0
Chao (1998)	Паклитаксел	20	0
Mok (1999)	Нолатрексед	37	0
Yeo (1999)	Липосомальный доксорубицин	14	0
Lozano (2000)	Капецитабин	37	13

Как следует из табл. 15, среди широкого круга химиопрепаратов основным в монотерапии ПРП является доксорубицин. Общая эффективность применения доксорубицина составляет около 20 %. Медиана выживаемости при его использовании составляет 4 месяца (S.R. Nerenstone et al., 1988). В исследованиях C.L. Lai et al. (1988) выявлено увеличение выживаемости с 7 до 11 недель. По данным других рандомизированных исследований, доксорубицин при гепатоцеллюлярном раке значительного влияния на выживаемость не оказывает (Nathurin P. et al., 1998).

По данным ВОНЦ АМН СССР, при первичном раке печени при применении 5-ФУ, адриамицина, метотрексата и фторафура получен только кратковременный эффект у 25 % больных (Н.И. Переходчикова с соавт., 1982; Н.Н. Блохин, Н.И. Переходчикова, 1984). При лечении гепатоцеллюлярного рака печени весьма эффективными оказались 5-фторурацил и фторафур, применяемые при лечении опухолей желудочно-кишечного тракта, а также адриамицин и митомицин С. Проводится либо общая химиотерапия, либо селективная внутриартериальная или трансумбуликальная. Обычно 5-фтор-

урацил применяют в дозировке 15 мг/кг веса больного, суммарно 5–6 г, при чем суточная доза не превышает 1 г. Применение 5-фторурацила внутрь оказалось неэффективным.

А.А. Клименков с соавт. (1984) приводит новые схемы химиотерапии в лечении первичного рака печени: карминомицин вводится внутривенно по 16–20 мг/м<sup>2</sup> один раз в 3–4 недели в сочетании с блеомицином по 15–30 мг внутривенно струйно в 1, 3, 5, 7 и 9-й дни лечения. Интервалы между курсами — 3–4 недели. Использование этих препаратов по вышеуказанной схеме в комбинации с препаратами платины и другими цитостатиками позволило несколько улучшить эффективность лечения и увеличить продолжительность жизни больных.

Низкая эффективность химиопрепаратов, редко наблюдаемые длительные ремиссии послужили основанием считать первичный рак печени химиорезистентным. Антрациклины и антрахиноны — доксорубицин, эпирубицин и митоксантрон позволяют получить объективный эффект лишь в 15–20 % случаев. Поэтому активно проводятся исследования по созданию новых эффективных противоопухолевых препаратов.

### Системное лекарственное лечение больных ПРП

При гепатоцеллюлярном и холангiocеллюлярном раке рекомендуется доксорубицин, митомицин, этопозид, блеомицин, винクリстин, цисплатин, фторурацил вmono- или комбинированном режимах.

Основные режимы лекарственной терапии ПРП приведены в табл. 16.

**Таблица 16. Основные режимы лекарственной терапии ПРП**

Комбинация	Лекарственное средство, доза и режим лечения
EAP	Этопозид 120 мг/м <sup>2</sup> в/в с 4-го по 6-й день Доксорубицин 20 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 7-й дни Цисплатин 40 мг/м <sup>2</sup> в/в во 2-й и 8-й дни Циклы повторяют через 28 дней
FAP	Фторурацил 600 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни Доксорубицин 30 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день Цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день Циклы повторяют через 28 дней
PEF	Цисплатин 60 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день Этопозид 120 мг/м <sup>2</sup> в/в с 1-го по 3-й дни Фторурацил 1000 мг/м <sup>2</sup> /сут. в/в, 72-часовая инфузия с 1-го по 3-й день Циклы повторяют через 4 нед.

Продолжение таблицы 16

FACE	Тегафур 800 мг, суточная в/в инфузия с 1-го по 8-й день Доксорубицин 20 мг в/в в 1-й и 7-й дни Цисплатин 40 мг в/в во 2-й и 8-й дни Этопозид 80 мг в/в с 4-го по 6-й дни Циклы повторяют через 4 нед.
PFMF	Цисплатин 100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день Фторурацил 800 мг/м <sup>2</sup> /сут. в/в, 96-часовая инфузия Митомицин 10 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день Доксорубицин 20 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день Циклы повторяют через 6–7 нед.
PVFL	Цисплатин 20 мг/м <sup>2</sup> в/в, 12-часовая инфузия (с 0 до 12 ч) в течение 5 дней Этопозид 60 мг/м <sup>2</sup> в/в с 23 до 24 ч ежедневно в течение 5 дней Фторурацил 600 мг/м <sup>2</sup> в/в инфузия с 12 до 23 ч каждый день в течение 5 дней Кальция фолинат 10 мг/м <sup>2</sup> в/в в 12 и 18 ч каждый день в течение 5 дней Циклы повторяют через 4 нед.
AB	Доксорубицин 50–60 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день Блеомицин 30 мг/м <sup>2</sup> в/в с 1-го по 3-й день Циклы повторяют через 3 нед.
AF	Доксорубицин 40–50 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день Фторурацил 500 мг/м <sup>2</sup> в/в с 1-го по 3-й день Циклы повторяют через 3–4 нед.
CAF	Циклофосфамид 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни Доксорубицин 40 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни Фторурацил 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни Циклы повторяют через 4 нед.
FAT	Фторурацил 600 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни Доксорубицин 40 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день Тенипозид 60 мг/м <sup>2</sup> в/в с 1-го по 5-й дни Циклы повторяют через 4 нед.
AFOP	Доксорубицин 50 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день Фторурацил 500 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни Винクリстин 1,4 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни Преднизолон 40 мг/м <sup>2</sup> внутрь с 1-го по 7-й дни Циклы повторяют через 4 нед.
	Тамоксифен 20 мг 2 раза в день внутрь с 1-го по 21-й день Этопозид 50 мг/м <sup>2</sup> внутрь с 1-го по 21-й день Циклы повторяют через 4 нед.

Продолжение таблицы 16

MiF	<i>Митомицин</i> 10 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день <i>Фторурацил</i> 1000 мг/м <sup>2</sup> /сут. в/в, 72-часовая инфузия Циклы повторяют через 4 нед.
MLF	<i>Метотрексат</i> 500 мг/м <sup>2</sup> в/в, 2-часовая инфузия в 1-й день <i>Кальция фолинат</i> 250 мг/м <sup>2</sup> в/в, 2-часовая инфузия через сутки после введения метотрексата <i>Фторурацил</i> 600 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно во 2-й день

Как видим, существует много схем ХТ в лечении ПРП. Однако в целом системное лекарственное лечение ПРП неэффективно. Оно характеризуется следующими особенностями:

- монохимиотерапия неэффективна, но переносима относительно удовлетворительно;
- полихимиотерапия более эффективна, однако ее применение осложняется ввиду высокой токсичности адекватных доз препаратов;
- пока невозможно обеспечить избирательное накопление химиопрепарата в опухоли с минимальным резорбтивным действием (А.М. Гарин, А.В. Хлебнов, 1995).

Следует подчеркнуть, что по опыту применения системной ХТ при ПРП хорошие результаты можно ожидать в группе больных без проявлений цирроза и при нормальном уровне билирубина в крови. Хронические инфекции (гепатит В и С) и другие нарушения функции печени являются сдерживающим фактором применения цитостатиков. У тщательно отобранных больных и в случаях, когда не оправдались другие виды лечения, системная ХТ создает возможность повышения качества жизни.

В настоящее время активно изучаются другие виды системного лекарственного лечения больных первичным раком печени (иммунотерапия, гормональное лечение, биотерапия) (М.И. Давыдов, 2004).

По данным Н.И. Переводчиковой (2005), некоторые обнадеживающие результаты получены при применении новых цитостатиков: паклитаксела, гемцитабина (гемзар), иринотекана (камpto), оксалиплатина, но для оценки их эффективности необходимы дальнейшие исследования. Наибольшее применение при холангiocеллюлярном раке нашел фторурацил. В последние годы помимо гемцитабина выявлена активность и капеци-

табина. Комбинация фторурацила с гемцитабином показала до 40 % объективных эффектов.

*Терапевтические режимы, применяемые Н.И. Переводчиковой (2005):*

*Фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно с 1-го по 5-й день каждые 4 недели или по 500 мг/м<sup>2</sup> еженедельно, длительно.*

*Фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> в/в с 1-го по 5-й день.*

*Стрептозотоцин 500 мг/м<sup>2</sup> в/в с 1-го по 5-й день.*

*Повторные курсы каждые 6 недель.*

*Гемцитабин (гемзар) 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в 1, 8, 15-й день.*

*Фторурацил 600 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8, 15-й день.*

*Фолинат кальция (Лейковорин) 20 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1, 8, 15-й день.*

*Повторные курсы каждые 4 недели.*

Д.В. Комов с соавт. (2002) применяли фторафур в капсулах внутрь в виде монохимиотерапии у 5 больных ПРП. Суммарная доза в среднем составляла 30,0 г. При этом продолжительность жизни больных колебалась от 4 до 38 месяцев. Максимальная продолжительность жизни отмечена у больного, получившего 5 курсов лечения фторафуром. Средняя продолжительность жизни составила  $13,4 \pm 6,2$  месяца.

В запущенных случаях при общем удовлетворительном состоянии больного на фоне симптоматического лечения под контролем общего анализа крови и мочи назначают рег ос 5-ФУ по 0,5 г на 100 мл яблочного сока ежедневно 6 дней подряд, затем по 1 г (4 ампулы) на 1 стакан яблочного сока 1 раз в неделю в течение 17 недель. Лейковорин 30 мг в таблетках за 1 сутки до приема 5-ФУ перед каждым приемом ФУ. Или по 1 г 5-ФУ ежедневно в течение недели, затем по 1 г 1 раз в неделю в течение месяца, и так на протяжении 6 месяцев.

В последнее время химиотерапия проводится методом системного и регионарного введения препаратов, в основном через печеночную артерию или пупочную вену, а также интраназоморального введения.

Как известно, расчет индивидуальных доз химиопрепаратов проводится с учетом «идеального» веса и правильной оценки функции печени и почек, показаний общего анализа крови и мочи, количества лейкоцитов, уровня билирубина, тромбоцитов, АЛТ, АСТ, креатинина в сыворотке крови и других физиологических показателей больного.

*Комбинированная химиотерапия.* Эффективность комбинированной ХТ несколько выше, чем монотерапии доксорубицином (табл. 17).

**Таблица 17. Эффективность комбинированной химиотерапии при гепатоцеллюлярном раке (Р.Ж. Johnson, 2002)**

Автор	Препараты	К-во больных	Объективные эффекты (%)
Al-Idrissi (1982)	Доксорубицин, 5-ФУ, митомицин	40	13
Falkson (1984)	Доксорубицин, 5-ФУ, метил-ССНУ	38	21
Ravry (1984)	Доксорубицин, блеомицин	60	16
Patt (1993)	5-ФУ, интерферон	28	18
Porta (1995)	5-ФУ, лейковорин	25	28
Ji (1996)	Цисплатин, интерферон	30	13,3
Bobbia-Pallavicini (1997)	Эпиродицин, этопозид	36	39
Leung (1999)	Цисплатин, 5-ФУ, доксорубицин, интерферон	50	26

Интересно отметить исследования чувствительности ПРП к различным химиопрепаратаам японского ученого М. Shimada (1996). Исследование проведено у 229 пациентов с гепатоцеллюлярным и у 8 — с холангиоцеллюлярным раком. Чувствительность к химиопрепаратаам определялась по снижению уровня сукцинатдегидрогеназы в сыворотке крови. Показано, что у больных с гепатоцеллюлярным раком чувствительность к адриамицину составила 34,8 %, к митомицину С — 38,2 %, к цисплатину — 50,9 %. Уровень устойчивости к цитостатикам оказался выше у пациентов с положительной реакцией на наличие вируса гепатита С (62 %), тогда как при положительной реакции на вирус гепатита В он составил 50 %. При холангиоцеллюлярном раке уровень резистентности опухоли ко всем используемым в исследовании препаратам составил 77,7 %. Для преодоления резистентности опухоли к лекарственному лечению необходимо выяснить механизм этой устойчивости, что до настоящего времени остается нерешенным вопросом.

Предлагается много схем лечения первичных и метастатических опухолей печени, активно применяемых в клинической практике (Г.И. Кулик, В.Ф. Чехун, И.В. Касьяненко, 2000; П.И. Олийниченко, З.П. Булкина, Т.И. Синиборова, 2000, и др.). Однако многие из них находятся в стадии изучения.

При функциональных нарушениях (различного характера) при злокачественных опухолях печени с учетом сопутствующих заболеваний наиболее

эффективным считается включение в комплексное лечение гепатопротекторов, антиоксидантов и других средств вспомогательной терапии, нормализующих функциональные возможности печени и других органов и систем организма.

При проведении химиотерапии необходима полноценная медикаментозная терапия, направленная на улучшение функции печени, дезинтоксикацию организма, на фоне неспецифической иммунотерапии (зимозан, пропермил, спленин, метилуроцил, левамизол, тимоген, ронколейкин и др.), повышающей резистентность к инфекции и эффективность химиотерапии. Поэтому со вторых суток после назначения химиопрепараторов следует начинать активную инфузционную терапию. Обычно 2–3 раза в неделю назначают переливание 10% альбумина 200 мл, гемодеза или реополиглюкина 200–400 мл, эссенциале 5 мл, 40% раствора глюкозы 200 мл с инсулином, 3% раствора хлорида калия 50 мл, 5% раствора соды 50 мл, 2,4% раствора эуфилина 10 мл, плазмы крови, а также переливание свежей крови (или прямое переливание крови). Назначают легалон внутрь. Такая терапия позволит химиопрепаратам длительно воздействовать на опухоль и получить ожидаемый эффект.

### **Системное лекарственное лечение больных с метастазами колоректального рака в печень**

Колоректальный рак относительно резистентен к цитостатической терапии. Системная химиотерапия по поводу колоректальных метастазов в печени основывается на использовании фторурацила, в том числе с кальцием фолинатом, УФТ (тегафур + урацил), капецитабина, ралтитрекседа, иринотекана, оксалиплатина.

Схемы на основе фторурацила:

- 1) фторурацил 425 мг/м<sup>2</sup> в/в с 1-го по 5-й дни, кальция фолинат 20 мг/м<sup>2</sup> в/в с 1-го по 5-й дни (каждые 28 дней);
- 2) фторурацил 375 мг/м<sup>2</sup> в/в с 1-го по 5-й дни, кальция фолинат 200 мг/м<sup>2</sup> в/в с 1-го по 5-й дни за 1 ч до введения фторурацила (каждые 28 дней);
- 3) фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно в 1-й день, фторурацил 600 мг/м<sup>2</sup>, 22-часовая инфузия во 2-й день, кальция фолинат 200 мг/м<sup>2</sup>, 2-часовая инфузия до фторурацила (еженедельно 6 нед.);
- 4) фторурацил 200 мг/м<sup>2</sup>/сут., постоянная инфузия в течение 6–8 нед.;
- 5) фторурацил 2,5 г/м<sup>2</sup>, инфузия в течение 24 ч (еженедельно);
- 6) фторурацил 2,6 г/м<sup>2</sup>, инфузия в течение 24 ч, кальция фолинат 500 мг/м<sup>2</sup> (еженедельно).

Схемы на основе применения пероральных фторпиrimидинов (УФТ и капецитабин):

- 1) УФТ 300 мг/м<sup>2</sup> в сутки в течение 14–28 суток с интервалами 1–2 нед.;
- 2) капецитабин 2500 мг/м<sup>2</sup> в сутки в течение 14 дней с интервалами 2 нед.

Схемы на основе других препаратов:

- 1) ралтитрексед 3 мг/м<sup>2</sup>, 15-минутная инфузия 1 раз в 3 нед.;
- 2) иринотекан 350 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед.;
- 3) оксалиплатин — 130 мг/м<sup>2</sup>, 2-часовая инфузия 1 раз в 3 нед., или 85 мг/м<sup>2</sup>, 2–6-часовая инфузия 1 раз в 2 нед.;
- 4) оксалиплатин в комбинации с фторурацилом и кальция фолинатом: фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup>, 2-часовая инфузия, + 600 мг/м<sup>2</sup>, 22-часовая инфузия, 1–2 дня, каждые 2 нед., + оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup>, 2-часовая инфузия 1 день, каждые 2 нед.

Объективный эффект при разной выраженности токсичности наблюдается у 14–50 % больных. Медиана продолжительности жизни — 14–20 мес. При этом только у 16 % пациентов становится возможной резекция печени (H. Bismuth et al., 1996). Лечение производными фторпиrimидинов (фторурацил и др.) ограничено активностью в опухолевых клетках тимидилат-синтетазы и дигидропиrimидиндегидрогеназы. При высокой активности указанных ферментов лечение фторурацилом нецелесообразно. Предпочтение следует отдать иринотекану и оксалиплатину (элоксатину).

Разработка биотерапии и молекулярно нацеленной лекарственной терапии диссеминированных форм колоректального рака, в том числе с поражением печени, находится на стадии клинического эксперимента.

Принципы локального, абллятивного и циторедуктивного лечения метастазов колоректального рака в печень изложены в разделе 6.5.1. Методики проведения, переносимость больными и особенности различных видов лечения такие же, как и при лечении ПРП.

Данные по применению радиочастотной термодеструкции метастазов в печени в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН свидетельствуют об удовлетворительной переносимости больными этого вида лечения. При патоморфологическом исследовании опухолевых участков резецированного фрагмента печени, в котором находились метастазы колоректального рака диаметром 3 см, подвергнутые радиочастотной термодеструкции, обнаружились II и III степени лечебного патоморфоза. Большая часть опухолевого узла была некротизирована. Несомненным достоинством радиочастотной термодеструкции является возможность осуществления лечения путем чрескожной пункции под местной анестезией в комбинации с внутривенной (или периуральной) анестезией.

Схемы и эффективность внутрисосудистого чрескатетерного лечения метастазов колоректального рака печени рассматривались в разделе 6.7.

При запущенной форме колоректального рака с метастазами, усугубившейся после химиотерапии 5-фторурацилом, B. Gerard с соавт. (1998) предложили курс лечения, состоящий из 6 приемов 5-ФУ в сочетании с фолиевой кислотой и оксалиплатином. Первый цикл лечения состоял из введения 5-ФУ по 2,6 г/м<sup>2</sup> путем продолжительных инфузий с помощью инфузационного насоса в течение 24 часов на 1, 8, 22, 29, 43 и 50-й день (64-й день — начало следующего цикла), введения фолиевой кислоты внутривенно по 500 мг/м<sup>2</sup> на 5% глюкозе в течение часа до применения 5-ФУ и введения оксалиплатина внутривенно по 130 мг/м<sup>2</sup> в течение 2 часов на 5% глюкозе на 1, 22 и 43-й день. Пациенты, уже проходившие лечение инфузией 5-ФУ, не получали инфузий 5-ФУ/фолиевой кислоты на 8, 29 и 50-й день. В случае возникновения гематотоксических явлений или диареи введение препарата прекращалось до исчезновения вышеуказанных симптомов, а затем доза 5-ФУ снижалась на 10 %. При токсических проявлениях III–IV степени доза 5-ФУ снижалась на 20 %. Средняя продолжительность лечения комбинацией препаратов 5-ФУ/оксалиплатин составляет 10 месяцев. Если наблюдается ремиссия или стабилизация процесса — 15 месяцев, при прогрессировании болезни — 7 месяцев. У больных с синхронными печеночными метастазами средняя продолжительность жизни с момента выявления метастатической стадии заболевания составила 24 месяца, что значительно превышает среднюю продолжительность жизни при лечении только препаратом 5-ФУ.

### **Системное лекарственное лечение больных с метастазами неколоректального рака в печень**

Печеночные метастазы считаются наименее чувствительными к химиотерапии по сравнению с метастазами в другие органы.

При метастазах в печень плоскоклеточного рака легкого применяются следующие препараты: цисплатин, доксорубицин, метотрексат, этопозид, ifosfamide, циклофосфамид, винクリстин, ломистин, винblastин, виндезин, винорелбин, фторурацил, прокарбазин, гемцитабин, доцетаксел, паклитаксел.

При метастазах в печень adenокарциномы легкого применяют цисплатин, ifosfamide, митомицин, циклофосфамид, доксорубицин, нимустин, ломустин, этопозид, винорелбин, фторурацил, гемцитабин, паклитаксел, доцетаксел, иринотекан.

При метастазах в печень рака желудка используют фторурацил, митомицин, цисплатин, этопозид, ломустин, метотрексат, тегафур, доксорубицин, кармустин, стрептозоцин, иринотекан.

При метастазах в печень протокового рака поджелудочной железы применяют фторурацил, митомицин, стрептозоцин, доксорубицин, ifосфамид, гемцитабин.

При метастазах в печень РМЖ применяют циклофосфамид, метотрексат, фторурацил, доксорубицин, эпирюбицин, митоксантрон, тиотепу, цисплатин, митомицин, винорелбин, винクリстин, мелфалан. Для эндокринной терапии используется тамоксифен, аминоглутетимид, а также эстрогены, андрогены, прогестины, препараты глюокортикоидов, препараты класса LH-RH.

Предпочтение отдается комбинированному лечению, которое у больных с метастазами колоректального рака в печень дает наилучшие отдаленные результаты. Адьювантную химиотерапию целесообразно осуществлять после удаления метастазов в печени. Комбинированное лечение с дооперационной химиотерапией менее эффективно.

В ГУРОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с успехом осуществляется комбинированное лечение по следующей схеме.

На I этапе выполняется резекция печени того или иного объема.

Через 2–3 нед. после операции проводится курс ХИПА: фторурацил 600 мг/м<sup>2</sup> в сутки непрерывно в течение 96 ч + кальция фолинат 100 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно с 1-го по 4-й день.

II и III курсы системно: фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно с 1-го по 3-й дни + кальция фолинат 100 мг/м<sup>2</sup> в/в с 1-го по 3-й дни. Интервал между курсами — 3 нед. При этом 5-летняя выживаемость — 48 %. Применение именно фторурацила с кальция фолинатом оправдано, поскольку убедительных данных о более высокой эффективности в качестве адьювантной химиотерапии других противоопухолевых препаратов нет (Ю.И. Патютко, И.В. Сагайдак, 2001; N. Kemeny et al., 1993).

Послеоперационная химиэмболизация печеночной артерии способствует продлению безрецидивного периода с 9,6 до 18,8 мес. (Д.А. Гранов, П.Г. Таразов, 2002).

*При холангиоцеллюлярном раке и метастазах adenокарциномы в печень предлагается:*

*Флуорурацил 600 мг/м<sup>2</sup> внутривенно на 1, 8, 29, 36-й дни.*

*Доксорубицин 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й, 29-й дни.*

*Митомицин С 10 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день.*

*Интервал между циклами — 3 недели.*

*Флуорурацил 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1, 8, 29, 36-й дни.*

*Доксорубицин 30 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й, 29-й дни.*

*Митомицин С 10 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день.*

*Циклы повторяют с интервалом 3 недели.*

Возможность определения гистологической структуры метастаза позволяет выбрать более адекватное лечение. При невозможности определить гистологический тип опухоли лечение проводится по принципу *ex juvantibus*.

*Варианты лечения при метастазах анонимной опухоли:*

*Митомицин С 10 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день.*

*Доксорубицин 30–40 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день.*

*Цисплатин 60 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день.*

*Циклы повторяют 1 раз в 4 недели.*

*При неясной гистологической форме (регионарная ХТ):*

*Доксорубицин 40 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день.*

*Цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день.*

*Циклы повторяют с интервалом 4–6 недель.*

*Доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1–3-й дни.*

*Флуороурацил 1,5 г/м<sup>2</sup> в/в в 1–3-й дни.*

*Митомицин С 10 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й, 3-й дни.*

*Циклы повторяют с интервалом 4–6 недель.*

*Циклофосфамид 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день.*

*Доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день.*

*Винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день.*

*Циклы повторяют 1 раз в 3 недели.*

При метастазах рака молочной железы в печень эффект, по данным ВОНЦ АМН, удается получить у 50 % больных при применении следующей схемы:

1. CF: *Циклофосфан 400 мг в/м в 1, 3, 5, 8, 10, 12, 15, 17, 19-й день.*

*Фторурацил 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1, 8, 15-й день.*

*Курс лечения 3 недели, интервалы между курсами 1 месяц.*

2. *Адриамицин 30 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1, 8, 15-й день.*

*Фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1, 8, 15-й день.*

*Преднизолон 30 мг ежедневно в течение 2 недель.*

*Курс лечения 2 недели. Интервал между курсами 3–4 недели.*

Наличие метастазов в печени у больных раком молочной железы — очень плохой прогностический признак. Продолжительность жизни больных РМЖ с поражением печени меньше, чем у пациенток с другими проявлениями болезни, и составляет, по данным M. Kitada et al. (1993), 5 месяцев.

## **Различные методы и виды локального циторедуктивного лечения больных с неколоректальными метастазами в печени**

Криодеструкция, микроволновая гипертермическая коагуляция, внутриопухолевое введение этанола, уксусной кислоты, ультразвуковая фокусная, лазерная деструкция, радиочастотная термодеструкция метастазов в печени как самостоятельные методы, так и в комбинации с паллиативной резекцией печени, регионарной или системной химиотерапией носят исключительно циторедуктивный характер и направлены на увеличение продолжительности жизни больных. Характеризуются удовлетворительной переносимостью.

Применяемые варианты комбинированного лечения больных с метастазами неколоректального рака в печень:

1. Оптимальной является комбинация резекции печени с предварительной системной химиотерапией и возможной химиотерапией после операции по поводу изолированного поражения печени метастазами химиочувствительных опухолей (РМЖ, РЯ, рак яичка).

2. Резекция печени + различные виды локального ablективного и циторедуктивного лечения (радиочастотная термодеструкция, криодеструкция, введение в опухоль этанола и др.).

3. Резекция печени + внутрисосудистое чрескатетерное лечение: ХЭПА (в том числе МХЭПА) + резекция печени; ХИПА + резекция печени.

4. Перспективно сочетание локального ablективного и циторедуктивного воздействия с системной или регионарной химиотерапией при множественных метастазах неколоректального рака в печень.

В последнее время в дополнение к 5-ФУ для уменьшения токсичности при проведении полихТ при раке печени назначают лейковорин на фоне дезинтоксикационной и печеночной терапии с введением белковых препаратов и сердечных средств, что долгое время считалось золотым стандартом в комбинированном и комплексном лечении колоректального рака. Один из вариантов полихТ:

1-й день — лейковорин 30 мг (разовая доза) + 0,5–0,75 мг 5-фторурацила + 20 мг/кг доксорубицина в/в;

2-й день — лейковорин 30 мг/кг + 0,5–0,75 мг 5-фторурацила + 20 мг/кг доксорубицина в/в;

3-й день — лейковорин 30 мг/кг + 0,5–0,75 мг 5-фторурацила + 20 мг/кг доксорубицина в/в;

4-й день — лейковорин 30 мг/кг + 0,5–0,75 мг 5-фторурацила + 50 мг/кг платидиама в/в;

5-й день — лейковорин 30 мг/кг + 0,5–0,75 мг 5-фторурацила + 50 мг/кг платидиама в/в.

В суммарной дозе: лейковорин — 150 мг/кг, 5-фторурацил — 2,5–3,75 г, доксорубицин — 60–80 мг/кг, платидиам — 100 мг/м<sup>2</sup>.

В клиническую практику успешно внедрены новые препараты: ралтитрексид, оксалиплатин, капсцитабин, кампто (иринотекан). Последний наиболее эффективен, успешно комбинируется с любой схемой введения 5-ФУ/лейковорина и дает значимое преимущество по выживаемости с сохранением качества жизни (Saltz, 2000). Схема химиотерапии: кампто 125 мг/м<sup>2</sup> в/в, инфузия 90 минут, лейковорин 20 мг/м<sup>2</sup> в/в через 15 минут после кампто, 5-ФУ 500 мг/м<sup>2</sup> в/в сразу после введения лейковорина. Дни — 1, 8, 15 и 22-й. Начало следующего цикла — 43-й день. Добавление кампто к комбинации 5-ФУ/лейковорин в первой линии химиотерапии метастатического колоректального рака увеличивает общий эффект лечения в 1,8 раза, а медиану выживаемости — в 1,2 раза и снижает относительный риск прогрессирования опухоли на 42 %.

Применение кампто (монотерапия — 350 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 раз в 3 недели) в качестве второй линии химиотерапии при метастатическом колоректальном раке (Cunningham, 1998) увеличивает медиану выживаемости в 1,3 раза и одногодичную выживаемость в 1,4 раза, является наилучшей симптоматической терапией, уменьшает относительный риск смерти в 1,5 раза по сравнению с продолжительной инфузий 5-ФУ (Rougier, 1998).

Значительные успехи получены при лечении больных с опухолями, рецидивантными к первой линии терапии новыми противоопухолевыми препаратами, например, даже в монорежиме таксанами (паклитакселом, доцетакселом). Эффективность применения доцетаксела при метастазах рака молочной железы в печень достигает 70 %, а при сочетании его с антрациклином — превышает 80 %. Применение новых эффективных режимов в лечении рака желудка с использованием цисплатина и этопозида в сочетании с высокими дозами фторурацила (2600 мг/м<sup>2</sup>) и фолината кальция позволили достичь 78 % непосредственных положительных результатов и воздействовать на метастазы в печени (И.В. Поддубная, 1999).

Таксотер (доцетаксел) показан при местно-распространенном или метастатическом раке молочной железы или неэффективности предшествующей ХТ (вторая линия терапии); при немелкоклеточном раке легких в качестве первой или второй линии терапии; при метастатическом раке яичек в случае неэффективности предшествующей терапии первой линии (вторая линия терапии). Таксотер вводится в виде однечасовой в/в инфузии (медленно). При монотерапии рака молочной железы вводят в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> и 75 мг/м<sup>2</sup> в комбинации с доксорубицином (50 мг/м<sup>2</sup>) каждые 3 недели; при

монотерапии немелкоклеточного рака легкого таксотер вводят в дозе 75–100 мг/м<sup>2</sup> и 75 мг/м<sup>2</sup> в комбинации с препаратами платины каждые 3 недели; при метастатическом раке яичек — в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели. Возможны побочные явления (снижение числа нейтрофилов, лейкопения, тромбоцитопения, артрит, алопеция и др.). У пациентов с нарушениями функций печени с уровнем АЛТ и/или АСТ, превышающим верхнюю границу нормы в 1,5 раза, или с уровнем ЩФ, превышающим верхнюю границу нормы в 2,5 раза, рекомендуемая доза таксотера при монотерапии составляет 75 мг/м<sup>2</sup>, у больных с повышенным уровнем билирубина и/или повышенной активностью АЛТ и АСТ (более чем в 3,5 раза выше верхней границы нормы) в сочетании с повышением уровня ЩФ (более чем в 6 раз) применение таксотера не рекомендуется. Для улучшения переносимости препарата рекомендуется премедикация глюокортикоидами (дексаметазоном) и антигистаминными препаратами.

Иринотекан является ингибитором топоизомеразы, который увеличивает выживаемость пациентов с колоректальным раком, резистентным к терапии 5-ФУ и лейковорином. Иринотекан в основном применяют в качестве второй линии химиотерапии (после 5-фторурацила и лейковорина — P. Rougier et al., 1995). Он может назначаться в режимах: 1) 350 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели; 2) 90–100 мг/м<sup>2</sup> 1–3 дня, 3 недели; 3) 100–115 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю (Д.В. Комов, Е.В. Рощин, И.Б. Гуртова, 2002).

Выявленная эффективность иринотекана в терапии второй линии колоректального рака послужила основанием для изучения комбинации иринотекан + 5-ФУ/лейковорин в терапии первой линии при метастатическом колоректальном раке. В обзоре Леонарда Б. Сальца и др. (2001) сравниваются результаты лечения двух рандомизированных групп пациентов с ранее нелеченным метастатическим колоректальным раком. В первой группе назначалась комбинация 5-ФУ/лейковорин, во второй — 5-ФУ/лейковорин в сочетании с иринотеканом. Показано, что при болюсной схеме введения 5-ФУ/лейковорин общая эффективность в группах иринотекан + 5-ФУ/лейковорин и 5-ФУ/лейковорин составила 39 и 21 % соответственно ( $p = 0,001$ ), медиана времени до прогрессирования (ВДП) — 7,0 и 4,3 мес. ( $p = 0,004$ ). При инфузионной схеме введения 5-ФУ/лейковорина в группе иринотекан + 5-ФУ/лейковорин общая эффективность составила 35 %, а в группе 5-ФУ/лейковорин — 22 % ( $p = 0,005$ ), медиана ВДП — 6,7 и 4,4 мес. соответственно ( $p = 0,005$ ). При обеих схемах введения отмечено заметное увеличение выживаемости в группе иринотекан + 5-ФУ/лейковорин по сравнению с группами 5-ФУ/лейковорин: медиана выживаемости 15,9 мес. по сравнению с 13,3 мес. ( $p = 0,003$ ).

Применение комбинации с иринотеканом снижает вероятность прогрессирования опухоли при болюсном введении на 36 % и вероятность летально-

го исхода на 20 % по сравнению с пациентами, получавшими только 5-ФУ/лейковорин; при инфузионном введении эти показатели составили 42 и 23 % соответственно.

По данным W. Sheithaver et al. (2001), общий эффект при комбинации оксалиплатина 85 мг/м<sup>2</sup> и иринотекана 175 мг/м<sup>2</sup> в первой линии химиотерапии составил 42 %, во второй линии при метастазах колоректального рака в печень (после 5-фторурацила) эффективность составила 37,5 % (A. Kretzschmar et al., 2001).

По данным М.М. Борнера (2000), у больных с метастазами колоректального рака в печени эффективность неадьювантной ХТ флуороурацилом составляет 10 %, а эффективность ХТ иринотеканом, оксалиплатином с флуорурацилом и лейковорином повышается до 67 %. Хрономодулированная ХТ этими препаратами повышает ответ с 29 до 51 % по сравнению с постоянной инфузией препаратов, снижает токсичность назначенных препаратов, увеличивает количество операбельных больных и 5-летнюю выживаемость до 59 %.

Оксалиплатин — комплекс платины с оксалатом и 1,2-диаминоциклогексаном — является представителем нового поколения производных платины для лечения онкологических больных. В настоящее время оксалиплатин широко применяется при раке толстой кишки и яичника. Препарат проявляет также активность при раке легкого, мезотелиоме, раке молочной железы, лимфоме и других опухолях.

Оксалиплатин применяется в основном в двух режимах: по 135 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели или по 85 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 2 недели. Вводится внутривенно в виде 2-часовой инфузии. В используемых режимах оксалиплатин низкотоксичен, что позволяет широко применять данный препарат в комбинациях с другими цитостатиками; при этом используются полные лечебные дозы. Оксалиплатин показал высокую эффективность в сочетании с 5-фторурацилом и лейковорином. По данным M. Borner et al. (2001), сочетание оксалиплатина 130 мг/м<sup>2</sup>, день 1-й, и кселоды (капецитабина) 2500 мг/м<sup>2</sup>, дни 1–14-й, каждые 3 недели, было эффективно в первой линии химиотерапии у 44–50 % больных, во второй линии — у 22 % (после терапии 5-фторурацилом).

Капецитабин (кселода) является эффективным и хорошо переносимым пероральным фторпиримидином для лечения запущенного рака молочной железы, колоректального рака с метастазами и других солидных опухолей, для которых доказана активность режимов с включением 5-фторурацила (рак желудка, поджелудочной железы, яичников, шейки матки и др.). Кселода выпускается в таблетках, принимается внутрь через 30 или менее минут после еды и запивается водой. Доза при монотерапии составляет 2500 мг/м<sup>2</sup> в сутки. Этую дозу делят на два приема — утром и вечером. Цикл лечения ксело-

дой — три недели: две недели приема препарата и одна неделя отдыха (Когда препарат не принимается). Минимальная продолжительность лечения Кселодой составляет 2 цикла (6 недель). При средней площади поверхности тела человека  $1,8 \text{ м}^2$  пациенту необходимо принимать 4 таблетки по 500 мг и 2 таблетки по 150 мг утром и столько же вечером. Показана безопасность назначения кселоды в комбинации с лейковорином, паклитакселом и доцетакселом.

Следует знать, что при лечении кселодой наиболее частыми побочными эффектами являются диарея и ладонно-подошвенный синдром, о чем пациенты должны быть информированы. С побочными явлениями можно бороться путем назначения витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> в/м, лоперамида в таблетках внутрь, а также путем симптоматической терапии и/или изменения дозы кселоды (прервав лечение или уменьшив дозу препарата).

При монотерапии капецитабином или комбинированной терапии капецитабином и доцетакселом у больных с умеренной почечной недостаточностью при проявлении токсичности применяются дозы 75 и 50 % от стандартной начальной, рассчитанные в зависимости от площади поверхности тела (табл. 18).

**Таблица 18. Расчетная доза капецитабина, составляющая 75 % от стандартной начальной дозы**

Доза 950 мг/м <sup>2</sup> (2 раза в сутки)		Количество таблеток, принимаемых утром		Количество таблеток, принимаемых вечером	
Площадь поверхности тела (м <sup>2</sup> )	Доза на прием (мг)	150 мг	500 мг	150 мг	500 мг
≤ 1,26	1150	1	2	1	2
1,27–1,38	1300	2	2	2	2
1,39–1,52	1450	3	2	3	2
1,53–1,66	1500	—	3	—	3
1,67–1,78	1650	1	3	1	3
1,79–1,92	1800	2	3	2	3
1,93–2,06	1950	3	3	3	3
2,07–2,18	2000	—	4	—	4
≥ 2,19	2150	1	5	1	4

При проведении комбинированной терапии с доцетакселом кселоду назначают в дозе 1250 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки в течение 2 недель с последующим недельным перерывом, а доцетаксел — в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> в виде часовой в/в инфузии 1 раз в 3 недели. Премедикация проводится перед введением доцетаксела в соответствии с инструкцией по его применению.

Дозу кселоды рассчитывают в зависимости от площади поверхности тела (табл. 19).

**Таблица 19. Расчетная доза кселоды при комбинированной терапии с доцетакселом**

Доза 1250 мг/м <sup>2</sup> (2 раза/сутки)		Количество таблеток, принимаемых утром		Количество таблеток, принимаемых вечером	
Площадь поверхности тела (м <sup>2</sup> )	Доза на прием (мг)	150 мг	500 мг	150 мг	500 мг
≤ 1,26	1500	—	3	—	3
1,27–1,38	1650	1	3	1	3
1,39–1,52	1800	2	3	2	3
1,53–1,66	2000	—	4	—	4
1,67–1,78	2150	1	4	1	4
1,79–1,92	2300	2	4	2	4
1,93–2,06	2500	—	5	—	5
2,07–2,18	2650	1	5	1	5
≥ 2,19	2800	2	5	2	5

Изучаются комбинации кселоды с иринотеканом, оксалиплатином и радиотерапией в терапии колоректального рака: кселода по 1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки 1–14-й дни 3-недельного цикла + иринотекан 250 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели; кселода по 1000 мг/м<sup>2</sup> два раза в сутки 1–14-й дни 3-недельного цикла + оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> 1-й день каждые 3 недели; кселода по 825 мг/м<sup>2</sup> два раза в сутки непрерывно от первого до последнего дня стандартной радиотерапии.

Изучалась также комбинация кселоды с гемцитабином при запущенном раке поджелудочной железы у больных, ранее не получавших химиотерапевтическое лечение. Гемцитабин назначался в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup> в виде 30-минутной инфузии в 1-й и 8-й дни при 3-недельной схеме + кселода по 650 мг/м<sup>2</sup> два раза в сутки 1–14-й дни 3-недельного цикла. При запущенном раке желудка изучалась комбинация кселоды с цисплатином: по 1250 мг/м<sup>2</sup> кселоды два раза в сутки 1–14-й дни 3-недельного цикла + цисплатин 60 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день.

Фторафур при монотерапии метастазов из желудочно-кишечного тракта в печень принимают перорально. Суточная доза составляет 20–30 мг/кг массы тела, но не более 2 г в сутки в капсулах. Дозу делят на 2 приема и принимают ежедневно каждые 12 часов или на 3–4 приема в сутки, через 30 минут после еды, запивая водой. Курсовая доза 30–40 г. Интервал между курсами 1,5–2 месяца. Препарат можно применять в меньших дозах (у по-

жилых и на поздних стадиях заболевания). При приеме внутрь препарат быстро всасывается и долго циркулирует в организме. Наилучшие результаты получены при использовании фторафура для лечения опухолей желудочно-кишечного тракта и рака молочной железы. Фторафур пациентам наиболее удобно принимать внутрь, без мучительных инъекций и инфузий. Препарат заметно улучшает качество жизни пациента: позволяет избежать развития побочных эффектов, таких как анемия, рвота, алопеция, нейровегетативные расстройства и ладонно-подошвенный синдром, который зачастую сопровождает прием кселоды.

Новые возможности лечения метастазов колоректального рака в печень открывает препарат томудекс, который представляет собой специфический ингибитор тимиидилатсинтетазы. Последняя является ключевым ферментом для 5-ФУ и томудекса. В отличие от 5-ФУ томудекс блокирует тимиидилатсинтетазу прямым путем. Избирательность противоопухолевого действия томудекса определяется снижением фолатной транспортной системы в клеточной мемbrane опухолевой клетки. Препарат превращается в полиглутаматные формы, которые способны длительное время оставаться в клетке, оказывая противоопухолевое действие (A. Jackman et al., 1996). При клиническом изучении томудекса было установлено, что в дозе 1,6 мг/м<sup>2</sup> он не вызывает серьезных осложнений, а доза 3,5 мг/м<sup>2</sup> оказалась высокотоксичной (A. Jackman et al., 1995; Zalcberg et al., 1996).

В исследованиях T. Vemura (1996) проведена сравнительная оценка эффективности внутриартериальной инфузии цисплатина, адриамицина, 5-фторурацила больным с метастазами рака желудка в печень с системным введением тех же препаратов. 16 больным проведена регионарная полихимиотерапия вышеуказанными препаратами, а 23 больных получали системную химиотерапию. В результате средняя выживаемость при регионарной полихимиотерапии по сравнению с системной увеличилась в 2 раза.

## 8.2. Локорегионарная химиотерапия и химиоэмболизация

Поскольку эффективность системной химиотерапии при гепатоцеллюлярном раке невелика, было разработано направление регионарной химиотерапии. Высокодифференцированные первичные опухоли характеризуются гиперваскуляризацией, что предполагает возможность достижения более высокой концентрации цитостатика в опухоли (по сравнению с нормальной тканью печени). Длительная экспозиция препарата за счет внутриартериальных инфузий или создание депо препарата при химиоэмболизации артерий, подходящих к опухоли, может реализоваться в увеличении непо-

средственной эффективности лечения. Ряд клинических исследований подтвердил правильность подобного подхода (табл. 20).

**Таблица 20. Эффективность некоторых режимов регионарной химиотерапии и химиоэмболизации (B. Carr et al., 1997)**

Автор	Препараты	Кол-во пациентов	Эффективность (%)
Sasaki (1987)	Цисплатин + желатиновая губка	20	65
Kasugai (1989)	Цисплатин + липиодол	25	38
Ohnishi (1984)	MMC + микрокапсулы	20	32
Audisio (1990)	MMC + микрокапсулы	30	43
Kobayashi (1986)	Доксорубицин + липиодол	33	42
Kanematsu (1989)	Доксорубицин + липиодол	70	47
Pelletier (1990)	Доксорубицин + желатиновая губка	42	17
Carr (1991)	Доксорубицин/цисплатин	25	50
Venook (1990)	Доксорубицин/цисплатин/ MMC + желатиновая губка	50	24
Chang (1994)	Цисплатин + желатиновая эмульсия + липиодол vs желатиновая эмульсия + + липиодол	22/24	68*/67*
Carr (1993)	Доксорубицин/цисплатин + + липиодол vs доксорубицин/цисплатин	37/34	57/47

**Примечания:** MMC — митомицин С, \* — одинаковая выживаемость.

Применяются следующие методы рентгеноваскулярного лечения больных ПРП:

#### 1. Эмболизация печеночной артерии

Основана на ишемическом повреждении опухоли. Осуществляется при нерезектируемом ПРП (как паллиативная терапия по поводу злокачественной опухоли, с симптоматической целью при выраженному болевому синдроме и функционально активном карциноиде печени, при гемобилии и внутрибрюшном кровотечении из опухоли печени, при неоправданно высоком риске резекции печени). Летальность — 3–7 %. При гепатоцеллюлярном раке отдаленные результаты ЭПА зависят от объема опухоли. Однолетняя выживаемость — 40 %. При ПРП на фоне цирроза печени результаты хуже:

все пациенты умирают в течение первого года, медиана продолжительности жизни — 4,5 мес.

### *2. Химиоэмболизация печеночной артерии*

Применяется при нерезектабельном печеночноклеточном раке. Процедура позволяет вызвать ишемическое повреждение опухоли и создать в ней высокую концентрацию противоопухолевого вещества.

Из противоопухолевых препаратов используются доксорубицин (20–100 мг/м<sup>2</sup>), митомицин (10–40 мг), цисплатин (40–100 мг/м<sup>2</sup>). Лечение может сопровождаться системной химиоиммунотерапией с использованием схемы: фторурацил + кальция фолинат с одним из рекомбинантных интерферонов альфа-2. Летальность — 4 %. Отдаленные результаты: при гепатоцеллюлярном раке достигнута медиана продолжительности жизни 7–8 мес, 1-летняя выживаемость — 35–57 %, 2-летняя — 20–31 %. Сообщается о 3- и даже 5-летней выживаемости. Не менее чем у половины больных на фоне лечения отмечается прогрессирование заболевания.

### *3. Масляная химиоэмболизация печеночной артерии*

Считается самой перспективной. Лучший противоопухолевый эффект связан с более длительной задержкой цитостатика в опухоли. Наиболее часто используется сверхжидкий МРП. Используются цитостатики: доксорубицин и его аналоги, препараты платины, митомицин. Целесообразно проведение нескольких курсов (каждые 2–4 нед.). Осложнения возникают у 23–45 % больных. Летальность — 1–4 %. При нерезектабельном гепатоцеллюлярном раке и отсутствии клинико-лабораторных признаков цирроза печени отдаленные результаты трактуются крайне противоречиво, возможно достичь медианы продолжительности жизни 9–15 мес.

Цирроз печени и тромбоз воротной вены резко ухудшают эффективность МХЭПА, при этом увеличивается угроза острой печеночной недостаточности.

### *4. Артерио-портальная химиоэмболизация*

Артериальная эмболизация сопровождается увеличением доли портально-го кровоснабжения опухоли и активизацией артериопортальных шунтов в печени. Это уменьшает повреждающее действие на опухоль, в связи с чем разработана методика артериопортальной химиоэмболизации. При локализации первичной опухоли (гепатоцеллюлярный рак) размерами не более 5 см в пределах одного из сегментов печени и выраженному циррозе (состояние печеночноклеточной функции — класс В по Childe) возможна суперселективная химиоэмболизация соответствующей сегментарной артерии суспензией, включающей большое количество МРП (в среднем 17 мл). Для осуществления подобной «цементирующей» масляной химиоэмболизации печеночной артерии используется 30–40 мг доксорубицина или эпирюбицина (возможно добавление 5–10 мг митомицина) и МРП. Отмечается выраженный локальный ответ,

не предотвращающий, однако, развития метастазов. При размерах первичной опухоли менее 5 см достижима 5-летняя выживаемость.

#### *5. Химиоинфузия в печеночную артерию*

При ПРП непрерывная химиоинфузия митоксантрона в дозах 5–8 мг/м<sup>2</sup> в сутки в течение 72 ч (несколько курсов) обеспечивает минимальный эффект менее чем у трети больных, но у отдельных пациентов достижима 2-летняя выживаемость. В первый год после начала регионарной монохимиотерапии умирает 71 % больных. Внутриартериальная регионарная полихимиотерапия, включающая фторурацил, цисплатин, доксорубицин, сопровождается почти такими же отдаленными результатами: 2-летний период от начала лечения переживают 7,5–12,5 % больных.

#### *6. Внутрипортальная химиотерапия и эмболизация воротной вены*

Используется как метод химиотерапии нерезекtableльных злокачественных опухолей печени в комбинации с внутриартериальной химиоинфузий или артериальной химиоэмболизацией. Прямую чреспеченочную пункцию и катетеризацию воротной вены применяют в случае эмболизации вены, т.е. когда катетер удаляется сразу после процедуры.

#### *7. Регионарная радиотерапия (радиоэмболизация)*

Возможно применение данного метода радиотерапии у больных с опухолями печени, поскольку он позволяет избирательно воздействовать на опухоль, минимально повреждая паренхиму радиочувствительной печени. Больные легко переносят внутриартериальную радиоэмболизацию микросферами <sup>90</sup>Y в дозе от 50 до 150 Гр. Уровень радиации в опухоли в 6 раз выше, чем в нормальной ткани. При солитарном узле гепатоцеллюлярного рака достижима 3-летняя выживаемость. При множественных узлах в печени 3-летней выживаемости нет. Медиана продолжительности жизни — 9 мес. Внутриартериальная радиоэмболизация МРГ, содержащим <sup>131</sup>I, также хорошо переносится больными. При солитарных узлах гепатоцеллюлярного рака малого размера достижима 3-летняя и даже 4-летняя выживаемость. Медиана продолжительности жизни — 5–9 мес. (H. Nakamura et al., 1994; C.M. Arcement et al., 2000; Д.А. Гранов, П.Г. Тарзов, 2002).

Внутриартериальная эмболизация (желатиновая губка или эмульсия микросфера ± цитостатик) эффективна в 16–55 % случаев (J. Buix et al., 2000). Однако сравнительно высокая непосредственная противоопухолевая активность не приводит к значимому увеличению продолжительности жизни. Эмболизация часто осложняется высокой лихорадкой (> 95 %), болью в животе (> 60 %) и анорексией (> 60 %) (B. Carr et al., 1997). Более чем у 20 % пациентов отмечается увеличение выраженности асцита и транзиторное повышение уровня трансаминаз. Иногда развивается спазм артерий, который может вызвать острый холецистит, эрозии слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки.

Обязательным компонентом эмульгированной (масляной) смеси, которая вводится в сосуд, питающий опухоль, кроме цитостатика является липиодол, получаемый из макового масла. Уникальность этого гидрофобного соединения состоит в том, что при его внутриартериальном введении образуются мицеллы, способные на длительное время (до 2 месяцев) задерживаться в опухолевой ткани и быстро (за 24 часа) выводиться из нормальной. Таким образом, цитостатик, растворенный в липиодоле, длительное время контактирует с опухолевой тканью и теоретически приводит к усилению противоопухолевого эффекта.

Результаты лечения ПРП методом регионарной внутрипеченочнной химиотерапии, несмотря на значительную регрессию опухоли, не могут считаться удовлетворительными, так как увеличения продолжительности жизни не наблюдается. В рандомизированных исследованиях E. Lai et al. (1986) 166 больных в возрасте от 21 до 85 лет были распределены на 5 групп в соответствии с проведенным лечением: 1-я группа — симптоматическое лечение (37 человек); 2-я группа — перевязка печеночной артерии (33 больных); 3-я группа — перевязка печеночной артерии с последующей регионарной интраартериальной химиотерапией; 4-я группа — перевязка печеночной артерии и внутрипортальная химиотерапия; 5-я группа — лучевая терапия (суммарная очаговая доза — 2500–4000 рад). В качестве химиотерапии пациенты получали комбинацию 5-фторурацила, метотрексата, циклофосфана, винクリстина, адриамицина. При этом средняя продолжительность жизни больных в 1-й группе составляла 58 дней, во 2-й — 34 дня, в 3-й — 34, в 4-й — 81 и в 5-й группе — 66 дней. Приведенные данные свидетельствуют, что предложенные схемы лечения не имеют преимуществ перед симптоматической терапией.

При регионарной монохимиотерапии (Д.В. Комов, Е.В. Рошин, И.Б. Гуртова, 2002) первичных злокачественных опухолей печени в течение 1 года погибает 71 % больных, начавших лечение. Выживаемость больных в течение 1 года составила 29,1 %, полгода — 25 % и более 2 лет — 4,1 %. После регионарной полихимиотерапии (5-фторурацил + адриамицин + цисплатин) в течение 1 года погибали 44 %, выживаемость 1 год составила 56,2 %, полтора года — 43,7 %, более 2 лет живут 12,5 % больных. При регионарной моно- и полихимиотерапии в течение года после начала лечения умирают 60 % больных. Выживаемость 1 год составила 40 %, полтора года — 32,5 % и более 2 лет — 7,5 %.

При лечении больных ПРП нередко применяются противоопухолевые антибиотики — митомицин С, адриамицин, фармарибуцин. При применении митомицина общая 5-летняя выживаемость составила 4 %, а 75 % больных умирали в течение 2–3 лет (J.T. Makela, 1993). По данным M. Bent (1979), M. Vrist (1984), при введении доксорубицина (адриамицина) в печеночную артерию в различных режимах (7–30 мг/м<sup>2</sup> в течение 3 дней, 60 мг/м<sup>2</sup> один раз в

4–6 недель или 75 мг/м<sup>2</sup> каждые 2–3 недели) эффективность лечения не превышала 30 % с продолжительностью жизни до 20 месяцев у единичных больных.

В литературе описаны отдельные случаи полной регрессии опухолей при комбинированной длительной регионарной химиотерапии. В работах Е.М. Рощина (1996) показано, что эффективность регионарной инфузии значительно превосходит эффективность системной терапии при первичных злокачественных новообразованиях печени: регрессия опухолей составила 23,2 % против 0 %, продолжительность жизни — 13,2 против 5,4 месяца ( $p < 0,05$ ). S. Pillasch (1995) применял различные режимы регионарной внутрипеченочной химиотерапии у больных первичными злокачественными опухолями печени с включением митоксантрона и митомицина С, фторурацила и лейковорина, доксорубицина и фармарибуцина. Отмечена высокая эффективность — 82 %, однако в эту группу больных автор включал и пациентов со стабилизацией опухолевого процесса. При этом средняя продолжительность жизни пациентов составила 30 месяцев.

При нерезектабельном первичном раке печени (22 больных, из них 11 с гепато- и 11 — с холангiocеллюлярным раком органа) J. Robertson (1997) проводил регионарную химиотерапию — в печеночную артерию вводился флюоро-деоксиуридин (0,2 мг/кг в день), а также лучевую терапию (разовая очаговая доза — 1,5–1,65 Гр) дважды в день (суммарная очаговая доза — 48–66 Гр). В 10 случаях отмечен объективный противоопухолевый эффект. Общая безрецидивная выживаемость более 2 лет составила 50 %, а медиана выживаемости — 16 месяцев. V. Shung et al. (2000) изучали эффективность комбинированной химиотерапии с применением цисплатина и альфа-интерферона у 68 больных с неоперабельным гепатоцеллюлярным раком. Авторы пришли к выводу, что комбинированная терапия с внутриартериальным введением цисплатина и подкожные инъекции альфа-интерферона могут быть достаточно эффективным методом лечения неоперабельных больных с гепатоцеллюлярным раком.

Следует отметить, что основная масса больных с гепатоцеллюлярным раком погибает от печеночной недостаточности, кахексии, массивных кровотечений, инфекционных осложнений. От отдельных метастазов больные умирают редко. Поэтому целесообразно проводить селективное воздействие цитостатиков на первичную опухоль печени и учитывать при этом, что эффективность лечения зависит от таких факторов, как степень васкуляризации опухоли, общее состояние пациента, индивидуальный ответ опухоли и организма, сопутствующие заболевания и др.

Markowits (1952) первым предложил лечить рак печени с помощью перевязки печеночной артерии, основываясь на том, что первичные опухоли печени и метастазы снабжаются кровью почти исключительно через артериальную систему, в то время как нормальная паренхима печени обеспечивается кровью

двойным путем. Нужно отметить, что полное прекращение поступления артериальной крови повышает риск развития некроза печени до 40 %. Перевязку печеночной артерии хорошо переносят только те больные, у которых нет печеночной декомпенсации, и только при нормальном снабжении кровью через венозную систему. Поэтому при явлениях цирроза печени перевязка печеночной артерии противопоказана.

Считается, что перевязка печеночной артерии ведет к некрозу центральных отделов метастаза в печени, но его периферический отдел, который снабжается кровью из системы воротной вены, остается жизнеспособным. Кроме того, через 4 дня после перевязки артерии уже возникают коллатерали. Отсюда возникает необходимость дополнить данный метод лечения системной химиотерапией. Дополнительно вводят препараты через ветвь портальной вены либо через дистальный отрезок артерии.

Одним из первых R.D. Sullivan с соавт. (1964) применил в клинике регионарную химиотерапию путем продолжительной инфузии через печеночную артерию. Объективная регрессия метастазов в печени (при использовании 5-фтордезоксиуридина) составила 55–73 %.

В исследованиях Г.Е. Островерхова, А.А. Никольского (1962) показано, что облитерации подвергается только дистальный отдел пупочной вены на протяжении 5 см от пупочного кольца. На остальном протяжении стенки вены спадаются, но полностью не зарстают. Исходя из этого предложено использовать пупочную вену для контрастирования портальной системы, а также для лечения воспалительных и опухолевых заболеваний печени с введением лекарственных препаратов. В обоих случаях вначале производят катетеризацию этой вены, которая технически выполняется следующим образом: под местной анестезией по средней линии на 5 см выше пупка производится разрез кожи, подкожной клетчатки, апоневроза, мышц живота до брюшины. Последнюю не вскрывают. В предбрюшинной клетчатке отыскивают тяж, представляющий собой круглую связку печени. Эту связку препарируют и отыскивают эластичный тяж диаметром 0,3–0,5 мм, который представляет собой спавшуюся пупочную вену. Ее выделяют на протяжении 3–5 см, поперечно рассекают и с помощью москитных зажимов осторожно открывают просвет вены. Затем пуговчатый зонд (или эластичный буж, предназначенный для этой цели), осторожно продвигая с приложением небольшого усилия, проводят через суженную часть (перемычку) вены в венозный синус. При извлечении бужа из пупочной вены выделяются капельки крови. Это является показателем правильности введения бужа. Бужировать надо осторожно, проводя мягкий зонд по пупочной вене несколько раз. После бужирования в пупочную вену вводят тонкий полихлорвиниловый катетер. При появлении крови из катетера трубку фиксируют к стенке вены тремя лигатурами. Рану брюшной стенки послойно ушивают, а катетер заполняют

раствором гепарина или цитрата и перевязывают дистальный конец трубки. Бужирование и катетеризацию пупочной вены также производят при лапаротомии или резекции печени с целью динамического рентгеноконтрастного исследования или для проведения лекарственной терапии в послеоперационном периоде. Для проведения портографии в катетер вводят 20–40 мл рентгеноконтрастного вещества. Лучше использовать водорастворимые вещества, которые быстро выводятся почками. Перед исследованием необходимо проверить переносимость йодистого препарата больным. За 2–3 дня до исследования внутривенно вводят 2 мл билигности или другого рентгеноконтрастного вещества и наблюдают за самочувствием больного. В экстренных случаях нужно внутривенно ввести 2 мл контрастного вещества за 30–80 минут до исследования и при отсутствии явлений идиосинкразии медленно ввести нужное количество контрастного вещества. При необходимости эти исследования сочетаются с послойным исследованием.

Разработанный в онкологическом центре ВОНЦ метод регионарной химиотерапии через пупочную вену при злокачественных опухолях печени позволяет объективно судить о динамике опухолевого процесса и эффекте проведенной терапии. Контроль проводится путем выполнения прямой портографии через катетер, введенный в пупочную вену. Использование специального канала для фракционного введения лекарства обеспечивает условия для осуществления лечения длительное время без тромбирования катетера. Катетеризация пупочной вены может являться этапом различных оперативных вмешательств на желчных путях, печени и ее сосудах. Однако эффективность инфузционной терапии через пупочную вену намного ниже, чем при внутриартериальном введении лекарственных препаратов.

Для подведения лекарственных препаратов к поджелудочной железе, внепеченочным желчным путям и печени используется правая желудочно-сальниковая артерия. Техника подведения заключается в следующем: во время операции после наложения билиодigestивного анастомоза в большом сальнике в области привратника выделяют ствол правой желудочно-сальниковой артерии. Надсекая стенку этой артерии, вводят в ее просвет в центральном направлении полиэтиленовый катетер диаметром 1 мм. Периферический конец артерии перевязывают. При поражении внепеченочных желчных путей и печени катетер нужно продвинуть через желудочно-двенацатиперстную артерию в ствол собственно печеночной артерии. Контроль за правильным положением катетера во время операции осуществляется пальпаторно и введением через катетер в артериальное русло 2–3 мл индигокармина, изменяющего окраску органа, а в послеоперационном периоде — с помощью ангиографии. Убедившись в правильном положении катетера, последний фиксируют 3–4 лигатурами, охватывающими артерию с тонкой прядью сальника, и этими же лигатурами подши-

вают к париетальной брюшине. Перед катетеризацией рекомендуется ввести 5 мл 1–2% раствора новокаина для предупреждения спазма сосуда. Дистальный конец катетера выводится на переднюю брюшную стенку и закрепляется на коже в нескольких местах. Избежать тромбирования просвета можно и без введения в катетер гепарина, чрезвычайно опасного для больных с механической желтухой (возможность холемического кровотечения). Катетер заполняется физиологическим раствором или 0,25% раствором новокаина и наглухо закрывается с помощью специального замка. Введение препарата осуществляется тонкой иглой через прокол резиновой заслонки. Налаживание такой системы является безопасным и позволяет проводить лечение длительное время с повторными курсами лекарственной терапии. Извлечение катетера не требует релапаротомии. Обычно осложнений после его удаления не наблюдается.

Считается, что введение химиопрепаратов через печеночную артерию более эффективно, чем системная химиотерапия, так как обеспечивает более высокую концентрацию препаратов в опухоли, длительный контакт с опухолевыми клетками и снижение системной токсичности. Селективная внутриартериальная терапия является в настоящее время одним из ведущих методов лечения первичных и метастатических злокачественных опухолей. Применение внутриартериальной инфузии лекарственных веществ наиболее целесообразно, когда опухоль локализуется в трудно доступных хирургическому лечению местах или в послеоперационном периоде, т.е. после паллиативной, радикальной, пробной лапаротомии по показаниям.

Хотя эффективность комбинированной ХТ на 20–30 % выше, чем монотерапии доксорубицином, она не приводит к увеличению длительности ремиссии и не оказывает существенного влияния на показатели выживаемости. Тем не менее ПРП нельзя относить к абсолютно химиорезистентным опухолям, так как в ряде случаев регистрируются длительные ремиссии. Так, по данным T.W.T. Leoung et al. (1999), при комбинации препаратов (цисплатин + 5-ФУ + доксорубицин + интерферон) из 50 больных ПРП объективный эффект получен у 26 %.

ХТ путем внутривенного введения препаратов недостаточно эффективна. При введении адриабластина, 5-ФУ, митомицина С получено в среднем 15 % ремиссий. Примерно 20 % ремиссий дает комбинация препаратов. При гепатоцеллюлярном раке применяют комбинации 5-фторурацила с адриамицином или с цисплатином и вепезидом, а также последних двух препаратов с фторафуром и адриамицином. При холангiocеллюлярном раке используют адриамицин с 5-фторурацилом. Ремиссии при всех предложенных схемах внутривенного введения препаратов непродолжительны.

Результативность лечения можно повысить путем внутриартериальных инфузий с ремиссией до 50–55 %, однако последняя также непродолжительна, а

по эффективности метод уступает чрескожной артериальной эмболизации (А.А. Шайн, 2000).

Метод заключается в катетеризации ветви печеночной артерии, кровоснабжающей опухоль, и введении в нее рассасывающихся микросфер, вызывающих временную закупорку просвета (в среднем 15–30 минут). Происходит блокада капилляров, в результате которой нарушается питание и наступает некроз опухоли. Распространенность и выраженность изменений зависят от дозы введенных микросфер. Чрескожная артериальная эмболизация показана при опухолях небольших размеров, если невозможно хирургическое лечение, а также она является методом выбора при большой распространенности процесса. Чрескожная артериальная эмболизация используется в сочетании с резекцией печени и другими методами лечения. Лучшие результаты лечения получены при небольших медленно растущих инкапсулированных высоко-дифференцированных новообразованиях. Проводимая с паллиативной целью эмболизация артерий с введением химиопрепараторов улучшает результаты лечения рака печени II–III стадий в 2 раза. Она может оказаться спасительным средством при внутрибрюшном кровотечении из распадающейся опухоли (А.А. Шайн, 2000).

Следует отметить, что системная ХТ при лечении ПРП не оказывает заметного влияния на продолжительность жизни, а регионарная ХТ может быть использована как в виде длительных инфузий в печеночную артерию, так и в виде одномоментной, этапной химиоэмболизации, позволяющих добиться максимального повреждения опухолевых клеток при минимальных общих токсических реакциях.

Данные об эффективности комбинированного лечения противоречивы. Известны варианты совместного применения резекции органа и локального циторедуктивного лечения. Например, резекция печени с удалением основного опухолевого узла и радиочастотная термодеструкция узлов в оставшейся части печени. При этом лучшие отдаленные результаты достигаются при размерах узлов в печени не больше 4 см и общем количестве оставшихся узлов не более 3, хотя этот вопрос нуждается в дополнительном изучении. Возможны такие варианты комбинированного лечения, как обсуждавшееся ранее сочетание эндovаскулярной хирургии, резекции печени с криодеструкцией оставшихся в печени узлов и последующей ХТ. Или комбинированное применение одного из видов локальной ablективной и циторедуктивной терапии с чрескатетерным внутрисосудистым лечением или системной цитостатической терапией.

Химиотерапия продлевает жизнь больных первичными опухолями печени практически не более чем на 1 год. Поэтому результаты лекарственного лечения больных ПРП, по мнению большинства клиницистов, не внушают оптимизма. Тем не менее необходимо продолжать поиск оптимальных комбинаций

разных химиопрепараторов с различными механизмами действия, режимами и способами введения.

### 8.3. Чрескожная алкоголизация опухолей печени

К числу локорегионарных методов лекарственного лечения (более эффективных, чем системная химиотерапия) в отобранной по размерам и степени распространения опухоли группе больных гепатоцеллюлярным раком относится перкутанская аблация этанолом (абсолютным этиловым спиртом) или 50% уксусной кислотой, выполняемая под контролем УЗИ или КТ. Лечение основано на алкогольном повреждении мелких артерий, кровоснабжающих опухоль, развитии их тромбоза, что, в свою очередь, обусловливает ишемию и коагуляционный некроз опухолевой ткани. Метод применяется при инкапсулированных опухолях. Наиболее показанным локорегионарное лечение считается для больных с 1–3 опухолевыми очагами в печени диаметром не более 3 см. Абсолютный этиловый алкоголь в дозе 2–5 мл под местной анестезией и контролем УЗИ вводится вначале в боковую поверхность опухолевого узла с последующим продвижением иглы в проксимальную часть для равномерного распространения спирта. Для очагов 2–3 см в диаметре однократная процедура позволяет достичь некроза опухоли; при большем размере (4 см) инъекции могут быть повторены с недельными интервалами. При больших образованиях (диаметр до 5 см), как и при множественных, алкоголь одномоментно вводится в 1–2 самых крупных узла (T. Livraghi, L. Bolondi, S. Lazzaroni et al., 1992). При узлах более 5 см процедура теряет смысл.

Механизмы влияния спирта на опухолевой узел, вызывающие некроз опухоли:

- а) дегидратация раковой ткани;
- б) дегенерация ее белковых структур;
- в) облитерация сосудов, окружающих опухоль, за счет частичного проникновения в них этанола (частичный тромбоэмбический эффект).

Основными условиями выполнения чрескожной инъекции этанола являются обнаружение в печени патологического очага с помощью УЗИ, КТ или МРТ, достоверное определение его размеров, четкая визуализация его границ и верификация диагноза.

Как известно, наличие в злокачественном узле большого количества фиброзных структур мешает равномерному распространению в нем вводимого этанола. Поэтому при больших опухолях (диаметром 3 см и более) каждая последующая инъекция этанола должна проводиться в другие участки. Необходимо подчеркнуть, что количество этанола, вводимого для коагуляции патологичес-

кого очага, строго индивидуально и зависит от размеров последнего, а также от числа метастатических узлов в печени, подлежащих алкоголизации. Общее количество спирта на курс лечения для конкретного пациента рассчитывается по формуле:

$$V = 4/3 \pi (R + 0,5)^3,$$

где  $V$  — объем спирта (мл);

$R$  — радиус опухолевого узла (см).

Коэффициент 0,5 вводится для большей радикальности процедуры. Некоторые авторы считают оптимальным введение в течение одной процедуры от 2 до 8 мл этанола. Показания и техника внутриопухолевого введения 50% раствора уксусной кислоты такие же, как при применении этанола.

По данным A. Siperstein, A. Garland, K. Engle et al. (2000), при выполнении 746 больным с гепатоцеллюлярным раком чрескожных инъекций 96% спирта под контролем УЗИ осложнения в раннем послеоперационном периоде отмечены у 1,3 % пациентов. Среди осложнений наблюдались внутрибрюшные кровотечения, плеврит, гемобилия, абсцесс печени, холангит, печеночная недостаточность. К недостаткам метода ряд авторов относит необходимость неоднократных введений этанола, зависимость результата лечения от размеров опухоли, частые осложнения в виде острых болей в верхних отделах живота, что связано с раздражающим действием спирта на брюшину и диафрагму.

По сводным литературным данным, при аблации этанолом полный некроз опухолевых узлов при гепатоцеллюлярном раке печени был достигнут в 67–80 % случаев с 15 % локальных рецидивов. 5-летняя выживаемость достигает 30–50 % (у отобранных больных). Не худшие результаты получены при аналогичной процедуре перкутанной аблации 50% (8 моль/л) уксусной кислотой, приводящей к закономерному некрозу опухолевых узлов за счет лучшего по сравнению с этанолом гомогенного распределения и денатурирующего действия на межклеточные перегородки и капсулу опухоли. В рандомизированных исследованиях (уксусная кислота против этанола) введение не более 20 мл уксусной кислоты (на все одновременные инъекции) при нескольких опухолевых узлах меньше 3 см в диаметре приводит к 1-летней и 2-летней безрецидивной выживаемости, равной 83 и 63 % соответственно, тогда как в группе с этанолом эти показатели равны соответственно 59 и 33 % (J. Shah et al., 2002).

Для контроля за адекватностью проводимого лечения используются функциональная биопсия, КТ, ангиография, МРТ. По данным литературы, морфологическое исследование функциональной биопсии операционного материала резекции печени или материала аутопсии показало, что после курса лечения этанолом степень некроза достигала не менее 70 % (наиболее часто остатки некоагу-

лированных опухолевых клеток обнаруживались в периферических отделах опухолей, диаметр которых был более 3 см, и в мелких дочерних узлах, расположенных вокруг основной опухоли).

Введение этанола в качестве самостоятельного метода не обеспечивает получения стабильных результатов лечения. Поэтому чрескожное введение этанола в основном применяют как этап подготовки перед проведением внутриопухолевой и/или внутриартериальной химиотерапии, а также внутриартериальной химиоэмболизации (П.В. Гладкий, 1997).

Возможности склеротерапии нерезектабельных метастазов в печени 96% этанолом у 64 больных изучали А.В. Барсуков, А.В. Белков, Р.А. Алибегов с соавт. (2001). Введение спирта проводили 3 раза в неделю (в среднем 2–4 курса). Суммарный объем вводимого за один сеанс 96% этанола составлял от 5 до 100 мл. Больные были распределены на 3 группы по размерам очаговых поражений: первая группа с поражениями от 10 до 30 мм в диаметре, вторая — от 30 до 70 мм и третья группа — более 70 мм. При этом выживаемость в группе больных с метастазами колоректального рака в печень составила: 1-летняя — 100 %, 2-летняя — 75 %, 3-летняя — 53,1 %, 4-летняя — 21,9 %, 5-летняя — 3,1 %. У больных с метастазами неколоректального рака в печень: 1-летняя — 68,8 %, 2-летняя — 9,4 %, 3-летняя — 3,1 %. У пациентов с метахронными метастазами: 1-летняя — 86,5 %, 2-летняя — 46,1 %, 3-летняя — 34,6 %, 4-летняя — 13,4 %, 5-летняя — 1,9 %. У всех больных с 3-летней и более выживаемостью очаговые поражения являлись солитарными.

При опухолях более крупного размера, чем опухоли, подлежащие перкутанной абляции, применяется химиоэмболизация как метод локорегионарной лекарственной терапии, но она связана с большим риском осложнений, особенно при сопутствующем хроническом гепатите В и циррозе печени.

Сочетание химиоэмболизации с локальным воздействием на опухоль путем чрескожного введения этанола позволяет увеличить степень некроза опухоли. В исследовании Yamamoto с соавт. 100 больных с гепатоцеллюлярным раком III–IV стадии (но без тромбоза аортной вены) были рандомизированы в 2 группы: химиоэмболизация (доксорубицин + липоидол) и химиоэмболизация + чрескожная инъекция этанола. Общая 3-летняя выживаемость составила 20 и 50 % соответственно, разница статистически значима ( $p < 0,05$ ). Сочетание химиоэмболизации с другими методами локального воздействия на первичную опухоль и внутрипеченочные метастазы может улучшить непосредственные результаты, что требует дальнейших исследований.

Локорегионарное (чрескожное местное аблятивное воздействие), а также внутриартериальное лечение не показаны при метастазах в регионарные лимфатические узлы и другие органы, равно как и при распространении опухоли на воротную вену (P.J. Johnson, 2003).

#### **8.4. Химиотерапия и радикальная резекция при гепатоцеллюлярном раке**

В рандомизированных клинических исследованиях изучалась как предоперационная химиоэмболизация, так и адьювантная химиотерапия.

Отличием неoadьювантной химиотерапии от адьювантной является воздействие не только на микрометастазы, но и на первичную опухоль и ее регионарные метастазы. В задачи ХТ также входит уменьшить размеры опухоли, увеличить резектабельность, повысить эластичность оперативного вмешательства, а также заранее определить чувствительность опухоли к химиотерапии, т.е. лекарственный патоморфоз (степень повреждения опухолевой ткани).

В последнее время в связи с быстрым развитием химиотерапии в арсенале врачей-онкологов появились новые препараты и методики, позволяющие воздействовать на опухолевые процессы в печени, увеличивая продолжительность и улучшая качество жизни, особенно после хирургического лечения. При проведении послеоперационной адьювантной регионарной химиотерапии (цисплатин или 5-фторурацил, адриамицин и митомицин) безрецидивная выживаемость у больных с гепатоцеллюлярным раком, по данным K. Nakashima, S. Kitano et al. (1996), повышается: 1-, 2- и 3-летняя выживаемость составила 90,3; 71,3 и 71,3 % соответственно. В то же время в группе больных, которым было проведено только хирургическое лечение, 1-, 2- и 3-летняя выживаемость составила 62,9; 50,3 и 26,8 %.

С другой стороны, в исследованиях C.C. Wu et al. (1995) предоперационная химиоэмболизация хотя и уменьшала размеры первичной опухоли, однако это не привело к статистически значимому увеличению безрецидивной выживаемости. Более того, увеличились число метастазов в другие органы, длительность оперативного вмешательства, объем кровопотери, число расширенных операций.

В обзоре H.C. Sun с соавт. (2003) анализируются результаты 3 рандомизированных клинических исследований (159 случаев лечения) адьювантной химиоэмболизации. Показано, что применение послеоперационного лечения (после радикальной резекции) не дает положительных результатов и оправданно только в случаях инвазивного рака. Послеоперационная системная и/или регионарная ХТ цитостатиками после радикально выполненной операции не увеличивает период безрецидивной выживаемости.

Представляется перспективным направление клинических исследований эффективности биотерапии, в частности, использование в сочетании с операцией интерферонов, лимфоцитов, активированных *in vitro* интерлейкином-2. Применение интерферона-альфа после радикальной резекции может улучшить показатели частоты послеоперационного рецидивирования, увеличить длитель-

ность безрецидивного периода. Этот феномен можно объяснить антиангиогенным эффектом интерферона-альфа 17.

Таким образом, в арсенале химиотерапевтов есть лишь несколько препаратов, проявляющих активность при гепатоцеллюлярном раке. Доксорубицин и цисплатин — главные составляющие режимов, эффективных в 20–30 % случаев, однако не оказывающих значимого влияния на общую и безрецидивную выживаемость.

С помощью многофакторного анализа 149 случаев неоперабельного гепатоцеллюлярного рака (T.W.T. Leung et al., 2001) (системная химиотерапия PIAF — цисплатин + интерферон + доксорубицин + 5-фторурацил) установлено, что удовлетворительная функция печени (низкий уровень билирубина крови) и отсутствие цирроза ассоциировались с лучшим прогнозом. Эффективность химиотерапии при этом приближалась к 50 %. Подобная закономерность отмечена и в более ранних исследованиях, в которых нормальный уровень билирубина крови ассоциировался с большей эффективностью системной химиотерапии доксорубицином (P.J. Johnson, 2001).

На сегодняшний день ясно, что функция печени — главный фактор прогноза при гепатоцеллюлярном раке. Значимость функциональной состоятельности печени превалирует над факторами, обусловленными опухолевым процессом, в большинстве систем «стадия/прогноз» (P.J. Johnson, 2001). Возможно, что любое положительное циторедуктивное действие химиотерапии нивелируется неблагоприятным и необратимым нарушением функции печени вследствие сопутствующей патологии органа.

Следует учитывать, что даже после радикальных операций на печени могут оставаться микрометастазы, которые на фоне кажущегося благополучия спустя определенное время могут становиться источником развития рецидивов и метастазов. По этой причине проведение профилактической адьювантной химиотерапии является обязательным.

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что первичный рак печени может отреагировать на лекарственное лечение, однако спектр потенциально активных препаратов невелик. Возможно, в результате клинических исследований I–II фаз, изучающих эффективность ингибиторов ангиогенеза, генной терапии, онколитических вирусов и токсинов, появятся новые активные препараты, что позволит расширить возможности лекарственного лечения.

## 8.5. Ингибиторы ангиогенеза в терапии рака

Известно, что после достижения критического объема опухоли ( $1-2 \text{ mm}^3$ ) ее дальнейший рост определяется поступлением кислорода и питательных ве-

ществ. При этом гипоксические опухолевые клетки начинают вырабатывать химические медиаторы (факторы роста и цитокины), которые стимулируют образование дополнительных сосудов в самой опухоли и способствуют улучшению ее питания (неоангиогенез). В процессе неоангиогенеза секретируются специфические матриксы металлопротеиназы, разрушающие окружающий внеклеточный матрикс. Известна также связь неоваскуляризации злокачественных опухолей с метастазированием.

В последнее время было показано, что неоваскулогенез в опухолевой ткани инициируется очень рано — еще на стадии формирования кластеров из 100–300 опухолевых клеток. Сегодня активно исследуется значение ангиогенеза в развитии и росте метастазов в печени. При ряде злокачественных заболеваний с метастатическим поражением печени определяются высокие уровни концентрации таких факторов ангиогенеза, как сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), интерлейкин-8 и тромбоцитарный фактор роста эндотелия. В связи с этим разработка препаратов антиангийогенного действия представляется весьма актуальной, поскольку позволит предупредить метастатический каскад.

Ингибиторы ангиогенеза действуют на эндотелиальные клетки сосудов и менее склонны к развитию резистентности в отличие от лучевого и химиотерапевтического воздействия на злокачественные клетки опухоли. Ингибиторы ангиогенеза избирательно оказывают тормозящее влияние на формирование новых незрелых сосудов, не затрагивая физиологически сформированный ангиогенез. Считается, что одним из механизмов торможения пролиферации эндотелия является индукция апоптоза эндотелиальных клеток под действием специфических ферментов каспаз.

В ряде работ (А.Л. Воронцова, Ю.И. Кудрявец, 2000; Kozin, 2001; N. Ikeda et al., 1999) показана способность некоторых цитокинов (в частности, Й-интерферона) угнетать неоангиогенез в опухолях. И.А. Лисняком (2004) показана возможность угнетения опухолевого роста природным ингибитором, полученным из бессосудистой ткани — стекловидного тела глаза. Показана также возможность угнетения метастазирования с помощью комплекса неспецифических ингибиторов ангиогенеза: гидрокортизон + индометацин + протаминосульфат; гидрокортизон + фраксипарин + мелатонин.

На сегодняшний день получено моноклональное антитело — бевацизумаб, который, по данным И.С. Шпонька с соавт. (2005), в качестве монотерапии или в комбинации с химиотерапией приводит к снижению ангиогенеза и подавлению роста солидных опухолей. Компанией «Хофманн — Ля Рош» разработан препарат авастин — ингибитор эндотелиального фактора роста сосудов, который, по данным рандомизированных исследований, позволяет увеличить медиану общей выживаемости на 30 %, выживаемости без прогрессирования — на 71 %.

Показания к применению авастина: моно- и полихимиотерапия рака молочной железы, метастатического колоректального рака — в качестве терапии первой линии в комбинации с химиотерапией на основе фторпиrimидинов. Дозы и режим: 5 мг/кг массы тела в виде 30–90-минутной в/в инфузии, каждые 2 недели. Форма выпуска: раствор во флаконах по 100 мг/4 мл и 400 мг/16 мл.

Отделением Atrium Biotechnologies канадской компании Aeberna Laboratories разработан и запатентован метод получения жидкого экстракта хряща морских животных с повышенным содержанием ингибиторов ангиогенеза. Разработана также лекарственная форма жидкого экстракта хряща в виде препарата неовастат, применение которого позволило увеличить медиану продолжительности жизни при IV стадии рака почки с 12,6 до 26,3 месяца.

С 1993 г. Atrium Biotechnologies выпускает также биологически активную добавку CartCell, сертифицированную в 30 странах мира, в том числе в России.

Доза неовастата (в день): 30–60 мл применяют для поддержки хирургического лечения через 3 недели после операции в целях предотвращения роста скрытых микрометастазов. 60–120 мл применяют для поддержки химиотерапии и радиотерапии в целях подавления ангиогенеза и для поддержания нормальных параметров крови. 30–60 мл применяют в поддерживающей терапии для сохранения ангиогенного баланса.

Применение авастина в комбинации с 5-ФУ/лейковорином в лечении метастазов колоректального рака, по данным Kabbinavar et al. (2003; 2004); Hurwitz (2004), при рандомизированных исследованиях привело к увеличению выживаемости без прогрессирования процесса с 6,1 до 8,8 мес. ( $p = 0,0001$ ). В группе комбинированной терапии риск прогрессирования снизился на 37 %, риск развития летального исхода уменьшился на 26 %. Применение химиотерапии 5-ФУ в сочетании с авастином у больных с метастатическим колоректальным раком повысило общую выживаемость больных на 75 % по сравнению с классическим режимом химиотерапии 5-ФУ (E.K. Berglang et al., 2001).

В настоящее время нет сомнения в эффективности применения препаратов авастина, неовастата и других в комбинации с химиопрепаратами (кселода с лейковорином и др.), что увеличивает продолжительность и улучшает качество жизни как при первичном раке печени, так и при ее метастатическом поражении, после криодеструкции органа с радикальной резекцией или без нее и при удаленном первичном очаге. Вышеуказанная тактика лечения применяется для профилактики рецидивов, метастазов и прогрессирования опухолевого процесса.

Важнейшим клиническим достоинством антиангиогенной терапии является отсутствие токсичности и побочных эффектов, что служит дополнительным аргументом целесообразности сочетанного применения ингибиторов ангиоген-

неза с традиционными методами противоопухолевой терапии. Это дает возможность проведения более длительных курсов химиотерапии, а также снижения поглощенных доз излучения.

В последнее время получены экспериментальные данные о целесообразности сочетания антиангиогенной терапии с гипертермийей.

## **8.6. Радиочастотная абляция в лечении злокачественных опухолей печени**

В основе методики лежит нагревание до температуры 80–110 °С с помощью переменного тока (4 МГц) мощностью от 50 до 90 Вт, что приводит к коагуляционному некрозу опухоли и прилежащей паренхимы печени. Методика осуществляется путем введения (пункции) в опухоль игольного электрода (наружный диаметр иглы-канюли 1,5–1,2 мм, длина от 15 до 25 см) сложной конструкции, содержащего 10 выдвигающихся электродов в виде крючков.

Возможность использования радиочастотной абляции (РЧА) для лечения злокачественных опухолей печени обосновывается в ряде экспериментальных работ (J.P. McGahan et al., 1990; S. Rossi et al., 1990). Показано, что разрушение клетки начинается при температуре 42 °С. Однако при такой температуре для достижения эффекта требуется от 3 до 50 часов в зависимости от типа ткани. При более высокой температуре гибель клеток происходит за считанные минуты. При типичной РЧА температура ткани превышает 100 °С, что приводит к формированию зоны коагуляционного некроза (J.P. McGahan et al., 1992). При этом микрососудистые структуры ткани полностью разрушаются, а ветви печеночной артерии, воротной и печеночных вен диаметром менее 3 мм тромбируются. По мнению S.A. Curley (2001), показаниями к этому методу лечения ПРП и МРП являются:

1. Нерезекtableные опухоли.
2. Отсутствие внепеченочных метастазов. Исключением из этого правила являются больные с метастазами гормонопродуцирующих нейроэндокринных опухолей (A.E. Siperstein et al., 1997), так как последние характеризуются относительно медленным течением и пациенты могут прожить несколько лет. В таком случае циторедукция с помощью РЧА значительно улучшает качество жизни.
3. Оптимальным применение методики РЧА является при очагах диаметром 3 см, максимум 5 см, числом не более 3, локализующихся вдали от протоковых и сосудистых структур печени. По мнению S. Rossi с соавт. (2002), абсолютными противопоказаниями к РЧА при раке печени являются стадии С по классификации Child, диффузные поражения печени, наличие внепеченочных

метастазов, тромбоз воротной вены, низкий протромбиновый индекс (менее 50 %), старческий возраст больных.

В настоящее время существует несколько подходов к выполнению РЧА опухолей печени. Вопросы выбора метода РЧА (чрескожный, лапароскопический, традиционный) в зависимости от частоты рецидивов, размеров опухоли и объема интраоперационного некроза опухоли остаются дискутабельными. Наиболее широкое применение нашли чрескожный и лапароскопический инвазивные методы. Выбор метода должен быть индивидуальным. У пациентов с 1 или максимум 3 образованиями диаметром до 3 см возможно использование чрескожного способа. При этом необходимым условием вмешательства должна быть хорошая визуализация опухоли на УЗИ. При локализации опухоли в задних сегментах печени или в непосредственной близости от диафрагмы этот вариант РЧА противопоказан.

Лапароскопический способ РЧА считается предпочтительнее чрескожного, особенно при проведении процедуры под контролем УЗИ со взятием биопсийного материала для верификации диагноза. Для опухолей печени, диаметр которых не превышает 3 см, достаточно однократное радиочастотное воздействие с экспозицией 1–2 мин. При многоузловых образованиях диаметром более 3 см возникает необходимость в повторном воздействии.

Лапаротомия для проведения РЧА требуется, по мнению S.A. Curley et al. (1999; 2001), при множественных опухолевых узлах в печени или узлах размером более 4–5 см, локализующихся в области крупных сосудов.

Несмотря на то что РЧА относится к малотравматичным методам воздействия на опухолевые образования, среди осложнений отмечают ранние послеоперационные кровотечения, гемобилию, острый холецистит (при локализации очага вблизи желчного пузыря). Так, S. Rossi (2002), имеющий к 2002 г. опыт лечения более 600 пациентов с первичными опухолями печени, при чрескожной РЧА отмечает перфорацию ветвей печеночной артерии, гемоторакс, абсцессы печени, перфорацию кишки, внутрипеченочные кровотечения. Летальных исходов не было.

Лечение может комбинироваться с резекцией части печени, содержащей основной узел или конгломерат узлов. РЧА характеризуется удовлетворительной переносимостью с уровнем осложнений, составляющим 10–13 %. Наиболее частые осложнения — корrigируемый медикаментами асцит, реактивный плеврит. РЧА обусловливает 3- и даже 5-летнюю выживаемость со средней продолжительностью жизни 19 месяцев (М.И. Давыдов, 2004).

Результаты РЧА при ПРП и МРП непосредственно зависят от диаметра опухоли. T.F. Wood et al. (2000) считают, что при опухолях более 4,1 см рецидив заболевания диагностируется практически в 100 % наблюдений. Авторы рекомендуют применение этого метода при новообразованиях в печени размером,

не превышающим 2,8 см (в этой группе больных рецидивы отсутствовали). Хорошие результаты получены при использовании метода РЧА при лечении метастазов колоректального рака в печени (A.R. Gillams, N.R. Lees, 2000). По данным этих авторов, в сроки 1, 2, 3 и 4 года после РЧА выживаемость составила 90, 60, 34 и 22 % соответственно. Локальный рецидив в месте радиотермодеструкции опухоли развивается всего у 4 % больных (S.A. Curley et al., 2000). Не менее чем у половины больных в поздние сроки отмечается прогрессирование заболевания в виде появления дополнительных опухолевых узлов в печени и внепеченочных метастазов (A.S. Pearson et al., 1999).

Таким образом, при умелом выполнении РЧА в лечении первичных и метастатических опухолей печени является эффективным вмешательством, приводящим практически к полной (до 98 %) деструкции опухолевой ткани независимо от ее морфологической структуры. Показана большая надежность данного метода, более низкая частота осложнений и относительно низкая стоимость по сравнению с другими методами деструкции тканей. В.Д. Федоров, В.А. Вишневский с соавт. (2003) считают этот метод весьма перспективным в будущем.

В заключение можно отметить, что высокочастотная абляция метастазов является безопасным методом, который можно многократно повторять без увеличения риска осложнений. Метод наиболее эффективен при размерах опухоли до 3 см в диаметре.

## 8.7. Лучевая терапия

Лучевая терапия при раке печени не разработана и не получила практического применения. Она неоднократно применялась для лечения рака печени, однако анализ данных литературы свидетельствует о безуспешности лучевой терапии в лечении новообразований этой локализации.

По данным Б.В. Петровского (1972), лучевая терапия вторичной опухоли печени заметного результата не дает, а по мнению T. Starzl (1960, 1969), лечение метастатических опухолей методом облучения не только не способствует регрессу, но даже приводит к распространению опухоли. Однако в последнее время применение лучевой терапии в лечении метастатического рака печени несколько активизируется (B.M. Webben с соавт., 1977; D.M. Sherman, 1978; M. Betzler с соавт., 1980, и др.).

Лучевая терапия проводится для облегчения болей, связанных с растяжением капсулы. Проводится облучение всего объема печени. Обычно суммарная доза составляет 20–24 Гр за 10–12 фракций или 30 Гр за 12–15 фракций. Более высокие суммарные дозы повышают риск развития лучевого гепатита (ВОЗ, 2000). По данным Д.В. Комова (1996), применение лучевой терапии в суммар-

ной очаговой дозе 60–70 Гр в сочетании с химиотерапией (химиолучевое лечение) увеличивает продолжительность жизни больных до 15 месяцев.

Таким образом, лучевая терапия при первичном раке печени находится в стадии изучения, причем имеющиеся данные противоречивы. Считают, что именно метастатические опухоли более чувствительны к лучевому лечению. При этом желтуха не является противопоказанием.

### **8.8. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага**

Несмотря на улучшение показателей выявляемости первичных опухолей вследствие широкого внедрения в клиническую практику УЗИ, КТ, МРТ, иммунодиагностики, эндоскопических и других методов, решить проблему полностью пока не удается. Отсутствие точного диагноза не позволяет надеяться на излечение и зачастую служит поводом для отказа в специальной терапии. Часто клиническим проявлением болезни являются метастазы, в то время как первичная опухоль ничем себя не проявляет. Такие больные нередко направляются из одного лечебного учреждения в другое из-за невозможности выявления первичного очага, что не позволяет выбрать оптимальную лечебную тактику.

Метастазы без выявленного первичного очага представляют обособленную группу среди прочих злокачественных образований. Это связано как с биологическими особенностями опухоли, так и с отсутствием единой лечебно-диагностической тактики, концепции стадирования заболевания. Поэтому проблема метастазов злокачественных опухолей без выявленного первичного очага до настоящего времени остается не решенной. По данным различных авторов, больные с метастазами злокачественной опухоли без выявленного первичного очага составляют от 0,5 до 15 % лиц, обратившихся за онкологической помощью.

По данным A.G. Maiche (1993), G.E. Perchalski et al. (1993), изолированное метастатическое поражение печени встречается в 3–19 % случаев среди метастазов другой локализации без выявленного первичного очага. Чаще всего в печень метастазируют опухоли поджелудочной железы, желчного пузыря, желудка, молочной железы, пищевода и легкого. Д.В. Комов (1985, 1993) сообщает о следующем распределении метастазов злокачественных опухолей без выявленного первичного очага по гистологическому строению: аденокарцинома — 34 %, недифференцированный рак — 28 %, плоскоклеточный рак — 31 %, меланома — 4 %.

Многие исследователи полагают, что системная диагностика при метастазах без выявленного первичного очага должна основываться на строго логи-

ческом порядке применения диагностических методов, быстром и надежном обследовании определенных органов в зависимости от локализации метастазов с учетом путей лимфогенного и гематогенного метастазирования, гистологического строения метастатической опухоли.

В результате комплексного клинического обследования, по данным Leonard et al. (1993), первичный опухолевый очаг в легких был найден в 18 % случаев, в поджелудочной железе — в 20 %, в печени — в 11 %, толстой кишке — в 10 %, в желудке — в 8 %, в почках — в 6 % случаев.

Особое значение придают тестам на опухолевые маркеры, КТ и радионуклидной диагностике, с помощью которых тщательно обследуют поджелудочную железу, печень, яичники, почки, легкие, надпочечники, желчный пузырь и желудок. Опухолевыми маркерами, специфичными для определения типа опухолей, являются: при подозрении на рак желудка — СА 19-9, РЭА и СА 72-4, на колоректальный рак — РЭА и СА 19-9, на внегонадную герминогенную опухоль — АФП и хориогонадотропин (ХГ). МСА и СА 15-3 определяют для выявления первичного очага в молочной железе, для выявления рака предстательной железы — простатический специфический антиген (ПСА).

КТ считают стандартным методом исследования органов брюшной полости, а МРТ и инвазивные методы диагностики применяют только тогда, когда выявление первичного очага опухоли может существенно изменить план лечения и его методы (P. Frost et al., 1989).

По материалам И.Н. Комарова, Д.В. Комова (2002), метастатическое поражение печени без выявленного первичного очага зарегистрировано в 20 % случаев изолированного поражения органов и тканей. Из 50 пациентов мужчин было 20 (40 %), женщин — 30 (60 %). Хирургическое лечение заключалось в иссечении солитарного метастаза, резекции печени. Лучевое лечение сочеталось с другими специальными методами или применялось как монотерапия. Суммарная очаговая доза составляла до 40–60 Гр. Выбор комбинации химиопрепаратов производился в зависимости от гистологических форм и предполагаемой локализации первичной опухоли. Были использованы адриамицин + митомицин + фторафур; САФ; адриамицин + циклофосфан; циклофосфан + фторурацил; циклофосфан + винクリстин; платидиам + циклофосфан + фторурацил; платидиам + циклофосфан; адриамицин + циклофосфан + платидиам. Большинству больных (58 %) в специальном лечении было отказано из-за тяжести общего состояния и проводилась симптоматическая терапия. Из 19 больных с изолированными метастазами в печень первичная опухоль чаще всего локализовалась в ободочной кишке и легких (по 26,3 %), затем в желудке (15,7 %) и поджелудочной железе (10,5 %). Общая 1- и 3-летняя выживаемость в зависимости от морфологического строения опухоли составила: приadenокарциноме —  $22,7 \pm 19,2\%$ ; при прочих гистологических диагнозах —  $13,3 \pm 12,3\%$ .

Однако ни один больной не прожил более 3 лет. Авторский анализ данных по выживаемости больных в зависимости от локализации и распространенности поражения показал, что наилучшие результаты отмечены при изолированном поражении подмышечных, паховых, медиастинальных и шейных лимфатических узлов. Худшие — при изолированном поражении брюшины, головного мозга, печени, а также при синхронном множественном поражении органов и лимфоузлов.

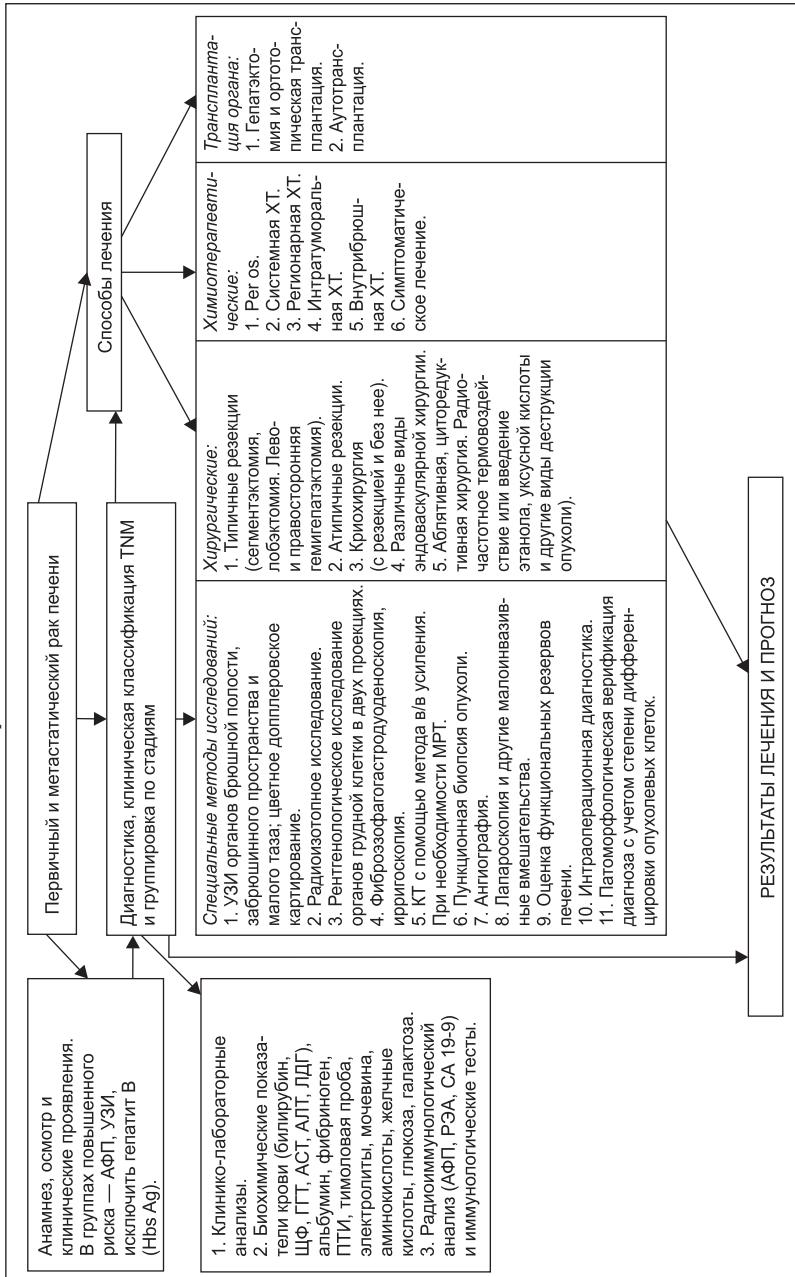
Медиана выживаемости больных с метастатическим поражением печени без выявленного первичного очага составляет 3–8 месяцев. Неблагоприятному прогнозу и течению заболевания у этих больных способствуют: возраст (60 лет и старше), похудение, множественное сочетанное метастатическое поражение, метастазы в головной мозг, легкие, медиастинальные лимфатические узлы, плеврит, асцит; по морфологическому заключению — метастазы рака, недифференцированный рак. Результаты проведенных исследований A. Van der Gaast, J. Verweij et al. (1995) показали, что важную роль в прогнозе течения заболевания играют общее состояние больного, гистологический тип опухоли, наличие метастазов в костях и печени, уровня щелочной фосфатазы и АСТ в сыворотке крови, причем наибольшую значимость имеют общее состояние больного и уровень АСТ.

Разработан алгоритм стандартных методов диагностики и лечения рака печени, что позволяет повысить достоверность полученных результатов обследования и выбрать оптимальную тактику лечения. Логическая структура диагностики и лечения первичного и метастатического рака печени, предложенная нами, приведена в табл. 21.

Следует отметить, что комплексность и последовательность обследования нужно строго индивидуализировать в зависимости от диагностических и лечебных задач. Если в процессе обследования диагноз поставлен раньше, тогда комплексность и алгоритм меняются.

Резекция печени оправдана только при удалении первичного очага и других внепеченочных метастазов. При билобарном поражении производится криодеструкция очагов в оставшейся (после резекции) части печени, или радиочастотное термовоздействие на них, или введение этанола. Послеперационная (через 3–4 недели) химиотерапия — 3 курса. Производят динамическое наблюдение (УЗИ 1 раз в 3 месяца), определение опухолевых маркеров (АФП, РЭА и др.) в динамике. При выявлении новых метастазов или при рецидивах показана повторная операция, криодеструкция, внутриопухолевое введение этанола, радиочастотное термовоздействие или по показаниям — различные виды эндоваскулярной терапии. При невозможности локального воздействия — химиотерапия (системная или *per os*).

**Таблица 21. Логическая структура обследования и лечения больных с первичным и метастатическим раком печени**



## **8.9. Новый украинский препарат пропес**

Наряду с появлением новых противоопухолевых препаратов можно отметить большой прогресс в преодолении побочных явлений цитостатического лечения, как лучевого, так и противоопухолевой ХТ (тошнота, рвота, угнетение функции печени и костного мозга, иммунодепрессия).

В последнее время особое внимание в этом плане привлекает новый украинский препарат пропес, который на сегодняшний день не имеет аналогов. Пропес представляет собой уникальный комплекс пептидов и свободных аминокислот, полученных в результате специфического протеолиза белков из эмбриональных тканей крупного рогатого скота. Препарат разработан учеными предприятия «НИР» под руководством директора В.Я. Найштетика совместно с Институтом биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины (патент № 96062338). Выпускается в ампулах по 2 мл для внутримышечного введения. Действие препарата пропес для инъекций обусловлено регуляцией процессов дифференцировки клеток комплексом входящих в его состав пептидов и направлено на нормализацию процессов биосинтеза и метаболизма.

Клинические исследования препарата были проведены в соответствии с решением Фармацевтического комитета Украины на трех клинических базах:

— в лаборатории противоопухолевой терапии ИЭПОР им Р.Е. Кавецкого НАН Украины (заведующая — проф. И.В. Касьяnenко) на базе КГОЦ (генеральный директор — П.И. Олийниченко) — 130 больных;

— на кафедре общей хирургии УГМУ им. А.А. Богомольца (заведующий — проф. В.С. Земсков) на базе Киевского центра хирургии печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы — 150 больных;

— в отделении системных опухолевых заболеваний УНИИ онкологии и радиологии МЗ Украины (директор — проф. С.А. Шалимов, заведующий — проф. Л.П. Киндзельский) — 139 больных.

В общей сложности препарат при клинических исследованиях применен у 419 больных. Из них с солидными злокачественными опухолями различных локализаций — 280 больных и с системными злокачественными опухолями — 139 больных.

В процессе лечения в динамике у больных изучались клинические данные, а также биохимические показатели крови, ЭКГ, УЗИ, общие анализы крови и мочи, иммунные показатели и др. Для окончательного уточнения и решения вопроса о выборе схемы лечения пропесом были изучены 4 режима:

1) по 2 мл препарата внутримышечно 2 раза в день в течение 10 дней (суммарно 40 мл);

2) перед операцией по 2 мл 2 раза в день внутримышечно в течение 5 дней (20 мл), в послеоперационный период по 2 мл 1 раз в день в течение 10 дней (20 мл), суммарно 40 мл;

3) по 2 мл через день — 10 дней (суммарно 20 мл);

4) по 2 мл ежедневно — 10 дней (суммарно 20 мл).

Применение пропеса в комплексном лечении метастатических опухолей печени (О.Е. Бобров, В.Я. Найштетик, 1996) и у 312 больных с доброкачественными и злокачественными заболеваниями печени и поджелудочной железы (И.А. Ковалевская, В.Я. Найштетик, М.В. Земскова, 1998) показало, что препарат стимулирует функциональную активность хелперов и мононуклеарных фагоцитов, обладает четко выраженным иммуномодулирующими свойствами, препятствует развитию аутоиммунных процессов, обладает выраженным антитоксическим эффектом и тормозит развитие опухолевого процесса, вызывая его резорбцию. Препарат способствует ускорению восстановительных процессов, коррекции нарушений функции иммунной системы.

Применение пропеса в комплексном лечении 33 больных с метастазами в печени при различной локализации первичного очага (В.С. Земсков, 1998) позволило стабилизировать течение болезни у 74 % больных и улучшить качество жизни у 90 % больных. При этом отмечено повышение иммунореактивности, нормализация и увеличение количества БГЛ, повышение уровня лейкоцитов в крови.

В работах О.Е. Боброва, В.И. Бучнева, В.Я. Найштетика (1998) показано, что при метастатических опухолях печени использование пропеса при проведении ХТ с 5-фторурацилом по непрерывной методике Geoffrey (1983) в сочетании с дезартериацией печени и алкоголизацией ее метастатических опухолей позволяет продлить срок выживаемости и улучшает качество жизни. Предварительное введение препарата пропес в ткань печени по периметру опухолевых узлов позволяет избежать распространения спирта в здоровой ткани и ее некроза, стимулирует регенерацию ткани печени, что способствует снижению послеоперационных осложнений.

Таким образом, введение пропеса не вызывает местных и общих осложнений. Препарат обладает выраженным антитоксическим свойством. Использование пропеса позволяет повысить показатели естественного и Т-клеточного иммунитета (повышение уровня Т-хелперов, нормализация коэффициента Т-хелперы/Т-супрессоры, нормализация и увеличение количества БГЛ, повышение уровня лимфоцитов крови). Улучшает функции печени. Применение препарата обеспечивает сохранность функции костного мозга, что препятствует снижению уровней показателей крови. Помимо иммуномодулирующего и антитоксического действия пропес обладает и

собственным противоопухолевым эффектом. Вышеперечисленные достоинства препарата подтверждены на большом клиническом материале. Препарата пропес также хорошо зарекомендовал себя при включении в комплексное лечение больных с острым послеоперационным панкреатитом в сочетании с сандостатином и антиоксидантами, что позволяет улучшить течение и исход послеоперационного панкреатита.

Пропес лишен токсичности и рекомендуется как эффективное средство сопровождения цитостатической терапии больных со злокачественными новообразованиями; как медикаментозное средство профилактики гипоплазии кроветворения, что часто является ограничением для применения эффективных доз лучевой и химиотерапии; как средство, улучшающее качество жизни больных и переносимость антибластической терапии. Препарат может быть также использован для профилактики гнойно-септических осложнений при оперативных вмешательствах.

Предложено два уточненных режима введения препарата пропес:

1. В случаях хирургического лечения больных назначают по 2 мл 2 раза в день в течение 5 дней до операции (20 мл) и по 2 мл 1 раз в день в течение 10 дней (20 мл) после операции, т.е. общая доза равна 40 мл.

2. При консервативном лечении применяют в 2 режимах:

1) по 2 мл 1 раз в день в течение 10 дней (20 мл) на фоне комбинированной ХТ при повторных курсах последней;

2) при длительном облучении по радикальной программе больных с системными опухолевыми заболеваниями или при паллиативном облучении метастазов в кости назначают идентично режиму при хирургическом лечении. Препарата хорошо переносится, не оказывает повреждающего действия на органы и системы.

Применение пропеса способствует проведению курса химиолучевого лечения в полном объеме, без вынужденного перерыва. При этом улучшается самочувствие больных, уменьшаются боли, наблюдалось уменьшение метастазов в печени, что подтверждено данными динамического УЗИ печени и органов брюшной полости.

Показания к применению: препарат назначают больным со злокачественными образованиями различной локализации, чаще всего при раке легких, почек, желудочно-кишечного тракта, печени, саркомах мягких тканей, костей, а также при меланомах. Препарата хорошо зарекомендовал себя и в общейхирургической клинике (при хроническом гепатите, панкреатите и других гнойно-воспалительных заболеваниях органов брюшной полости).