

<p>УДК 616.345–006.6:616.36–033.2–089.87</p> <p>ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПЕРВИЧНО НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОМ МЕТАСТАЗЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНЬ ПОСЛЕ ИНДУКЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ И ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ (клинический случай)</p> <p>Уваров Иван Борисович д.м.н., доцент ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар, Россия ФГБОУ «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар, Россия</p> <p>Асипович Олеся Михайловна ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар, Россия</p> <p>Сичинава Давид Джамбулович ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар, Россия ФГБОУ «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар, Россия</p> <p>Клиническое наблюдение демонстрирует эффективность конверсионной химиотерапии и таргетной терапии при исходно неоперабельном метастазе КРР в печень. В результате многоэтапного лечения выполнена анатомическая R0 резекция печени с реконструкцией внепеченочных желчных протоков с благоприятным результатом.</p> <p>Ключевые слова: колоректальный рак, метастазы в</p>	<p>UDC 616.345–006.6:616.36–033.2–089.87</p> <p>SURGICAL TREATMENT IN INITIALLY UNRESECTABLE COLORECTAL CANCER LIVER METASTASIS AFTER INDUCTION CHEMOTHERAPY AND TARGETED THERAPY IN THE FIRST LINE (case report)</p> <p>UvarovIvanBorisovich MD, assistantprofessor Regional Oncological Center of Krasnodar, Dimitrov Str. 146, 350040, Krasnodar, Russia</p> <p>Kuban State Medical University, MitrofanSedin str., 4, Krasnodar, 350063, Russia</p> <p>AsipovichOlesiaMikhailovna Regional Oncological Center of Krasnodar, Dimitrov Str. 146, 350040, Krasnodar, Russia</p> <p>Sichinava David Dzhambulovich Regional Oncological Center of Krasnodar, Dimitrov Str. 146, 350040, Krasnodar, Russia</p> <p>Kuban State Medical University, MitrofanSedin str., 4, Krasnodar, 350063, Russia</p> <p>The case report presents an example of effective conversion chemotherapy and targeted therapy for initially inoperable colorectal cancer liver metastasis. As a result of multi-stage treatment, anatomical R0 liver resection with reconstruction of extrahepatic bile ducts with favorable short-term outcomes was performed.</p> <p>Keywords: colorectal cancer, liver metastases, liver</p>
--	---

печень, резекция печени, предоперационная химиотерапия, таргетная терапия	resection, preoperative chemotherapy, targeted therapy
---	--

Введение. Колоректальный рак (КРР) занимает лидирующие позиции по заболеваемости и смертности от злокачественных опухолей в мире и в России, при этом на момент постановки диагноза метастазы в печени выявляются у 15–25 % больных и у 35–50 % – в различные сроки после удаления первичной опухоли [1]. В настоящее время резекция печени как этап комбинированной терапии позволяет потенциально достичь излечения больных КРР с метастазами в печени. Современными критериями резектабельности являются: сохранение не менее 30% паренхимы печени, сформированной по крайней мере 2 смежными сегментами, с адекватным желчеотведением и сосудистым кровоснабжением [2, 3]. Предоперационная химиотерапия (ХТ) позволяет повысить радикальность операции за счет уменьшения размеров метастазов и эрадикации микрометастазов [4]. Кроме того, оценка лечебного патоморфоза в опухоли делает выбор послеоперационной тактики более обоснованным [5, 6, 7]. Внедрение в клиническую практику таргетных препаратов при метастатическом КРР, в частности, анти-VEGF и анти-EGFR антител, логично привело к их использованию в комбинации с хирургическим лечением [8, 9]. Перед удалением исходно операбельных метастазов «усиление» химиотерапии антителами обосновывается их «добавочной» эффективностью в отношении микрометастазов, при исходно неоперабельных – ожиданием большей непосредственной эффективности терапии, дающей шанс на увеличение доли больных, достигших операбельного состояния. Как минимум для анти-EGFR препаратов накоплен достаточный объем исследований, свидетельствующих о том, что их добавление к индукционной химиотерапии позволяет значимо увеличить долю больных, достигших резектабельного состояния [10, 11].

На наш взгляд, представляет интерес клинический случай успешного хирургического лечения пациентки молодого возраста с исходно

нерезектабельным синхронным метастазом в печень после проведения индукционной полихимиотерапии (ПХТ) с включением в схему лечения таргетного биологического агента бевацизумаба — рекомбинантного моноклонального IgG1 антитела, которое селективно связывается и ингибирует биологическую активность фактора роста эндотелия сосудов (VEGF).

Материал и методы. Работа представляет собой описание клинического примера лечения пациентки, 36 лет, с колоректальным раком и метастатическим поражением печени. Методы обследования, помимо рутинных клинических, лабораторных и инструментальных методов, включали: фиброколоноскопия (ФКС) с биопсией и патолого-гистологическим исследованием (ПГИ) биоптатов; компьютерная томография (КТ) с внутривенным, пероральным и ректальным контрастированием; определение уровня раково-эмбрионального антигена (РЭА).

Методы лечения. Полихимиотерапия (ПХТ) по схеме FOLFOX-4: оксалиплатин 85 мг/м^2 в виде 2-часовой инфузии в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м^2 в/в в течение 2 ч с последующим болюсным введением фторурацила 400 мг/м^2 в/в струйно и 46-часовой инфузией фторурацила 2400 мг/м^2 (по 1200 мг/м^2 в сутки). Начало очередного курса на 15-й день. Таргетная терапия (ТТ): бевацизумаб $7,5 \text{ мг/кг}$ в/в 30 - 60-минутная инфузия каждые 3 недели. Хирургическое лечение: 1 этап – паллиативная, обструктивная резекция прямой кишки, биопсия печени, формирование одноствольной колостомы; 2 этап – левосторонняя гемигепатэктомия с резекцией 1 сегмента печени, холецистэктомией, резекцией холедоха, формированием гепатико-энтероанастомоза на петле по Ру, чрезпечочной холангиостомы. Анестезия, предоперационная подготовка, послеоперационное лечение – в соответствии со стандартными схемами.

Описание клинического примера. Пациентка Д.А.А., 36 лет, обратилась в Клинический онкологический диспансер №1 21.02.2018г. Установлен клинический диагноз: Злокачественное новообразование ректосигмоидного соединения толстого кишечника, T3N0M1[НЕР], IV st., хроническое нарушение толстокишечной проходимости в стадии субкомпенсации, II клиническая группа. По данным ФКС новообразование ректосигмоидного отдела толстой кишки, субкомпенсированный опухолевый стеноз, прямокишечно-влагалищный свищ. ПГИ – высокодифференцированная аденокарцинома. Компьютерная томография (КТ) от 17.02.2018г (рис. 1): КТ-картина опухоли нижней трети сигмовидной кишки и ректосигмоидного отдела толстой кишки с малой околокишечной лимфаденопатией (ЛАП), образование в S4/S8 печени первоочередным образом соответствующее метастазу, размерами 6,3×7,5 см, тесно контактирующее с внутрипеченочной частью нижней полой вены (НПВ) без признаков ее инвазии, ангиомиолипома левой почки, кистозная трансформация придатков матки. Раковый эмбриональный антиген (РЭА) >550,0 нг/мл. Данные по генотипированию RAS и BRAF отсутствуют.

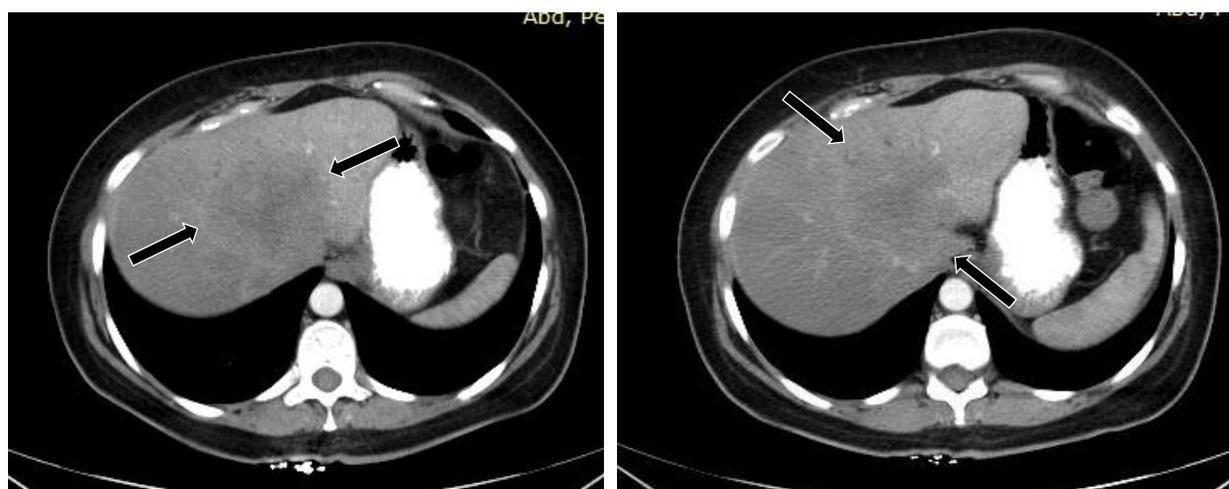


Рисунок 1. КТ-картина метастатического очага печени до начала лечения

Учитывая симптомное течение первичной опухоли с нарушениями кишечной проходимости, 13.03.2018 г. пациентке выполнена операция: паллиативная обструктивная резекция прямой кишки, биопсия печени, формирование одноствольной колостомы. При интраоперационной ревизии печени выявлен метастатический очаг, соответствующий описанному при КТ-исследовании, расположенный на границе правой и левой долей печени, вовлекающий IV, VIII, а также I сегменты печени. Интраоперационным консилиумом на данном этапе метастаз признан нерезектабельным. ПГИ от 20.03.2018 г.: низкодифференцированная аденокарцинома толстой кишки с инвазией в клетчатку, в лимфатических узлах устья нижней брыжеечной артерии метастазов нет, по линии отсечения опухолевого роста нет. Печень – метастаз аденокарциномы в ткань печени.

После хирургического лечения проведено 4 цикла полихимиотерапии (ПХТ) по схеме FOLFOX-4. При контрольном КТ от 04.06.2018г. отмечено сокращение размеров mts в печени до 4,7×4,4 см (рис. 2, А). РЭА 320 нг/мл. Решено продолжить ПХТ по прежней схеме и дополнительно включить в первую линию таргетную терапию (ТТ) бевацизумабом.

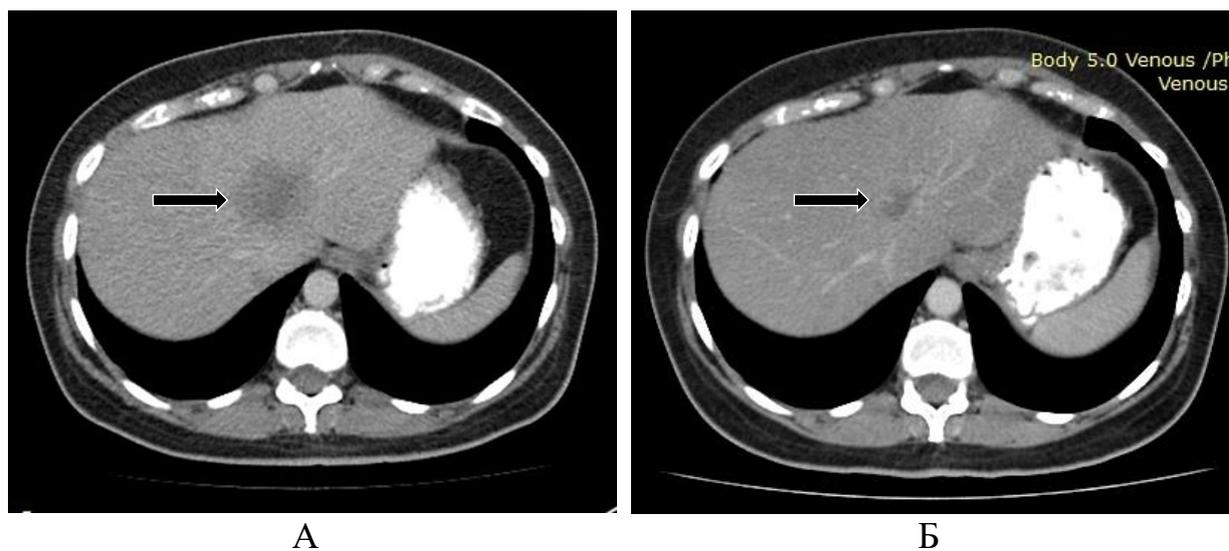


Рисунок 2. КТ-картина метастатического очага печени в процессе лекарственной терапии.

Проведено еще 4 курса ПХТ по схеме FOLFOX-6 (всего 12 курсов ПХТ) + ТТ (бевацизумаб). По данным КТ от 26.10.2018г: положительная динамика, метастаз в печени сократился в размерах до 2,4x1,4 см (рис. 2, Б). Уровень РЭА снизился до 10,7 нг/мл. ФКС – оперированный кишечник без местного рецидива.

Учитывая выраженный положительный непосредственный эффект лекарственного лечения, принято решение о хирургическом лечении. 23.11.2018 г. Левосторонняя гемигепатэктомия с резекцией 1 сегмента печени, холецистэктомией, резекцией холедоха, формированием гепатико-энтероанастомоза на петле по Ру, чрезпечоночной холедохостомы. При операции выявлена локализация метастатического очага преимущественно в IV сегменте печени с распространением в область ворот, с вовлечением в опухолевые, либо рубцово-фиброзные ткани (в результате лекарственного патоморфоза) I сегмента, а также левого печеночного протока, начального отдела общего печеночного протока, левой печеночной артерии (рис. 3, А).

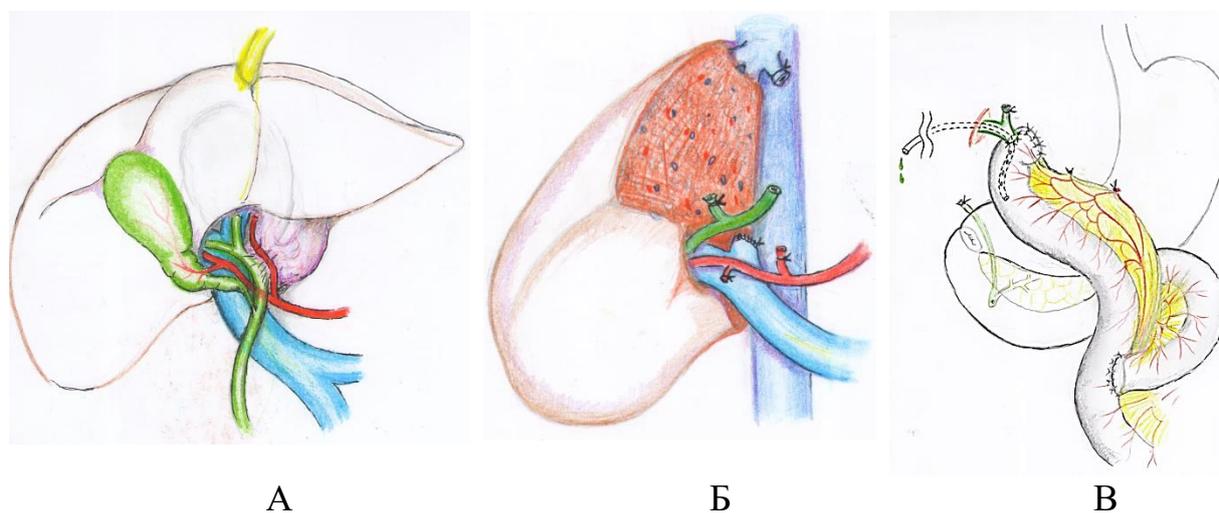


Рисунок 3. Схема этапов хирургического лечения, объяснения в тексте

В результате, объем левосторонней гемигепатэктомии был расширен за счет резекции I сегмента, резекции сегмента общего печеночного протока (рис. 3, Б). Реконструкция выполнена путем формирования

гепатико-энтероанастомоза на Y-петле по Ру, с наружным чреспеченочным дренированием желчных протоков (рис. 3, В). Послеоперационный период протекал без осложнений, пациентка выписана из стационара на 12 сутки после операции. ПГИ: в ткани печени рост темноклеточной аденокарциномы с лекарственным патоморфозом (неполный морфологический ответ) с фиброзом, кальцинозом, в лимфоузлах ворот печени метастазов не выявлено.

Проведено еще 2 курса ПХТ по схеме FOLFOX-6 (всего 14 курсов ПХТ по данной схеме), затем в связи с развитием периферической полинейропатии I-II степени тяжести введение оксалиплатина прекращено. Проведено 2 курса ПХТ по схеме DeGramone на фоне продолжения ТТ (бевацизумаб).



Рисунок 3. КТ-картина через 12 месяцев после хирургического лечения

Пациентке проводились контрольные обследования с интервалом 3 месяца, через 12 месяцев после хирургического лечения (через 21 месяц после установки диагноза соответственно) клинических и инструментальных данных рецидива и прогрессирования заболевания не получено (рис. 3).

Заключение. Клиническое наблюдение является примером эффективной конверсионной химиотерапии при исходно неоперабельном

метастазе КРР в печень. Пациентке проведено многоэтапное лечение, включающее удаление первичной опухоли, неoadъювантную ПХТ, таргетную терапию ингибитором VEGF, обширную резекцию печени, проведение послеоперационного лечения (ПХТ+ТТ). При этом достигнут ответ на терапию (ПХТ + ТТ бевацизумабом), реализовавшийся в уменьшении размера метастатического очага в печени на 68% (частичный ответ по критериям RECIST). Профиль безопасности: нежелательные явления при терапии бевацизумабом выявлены не были. Наблюдалась лейкопения I-II ст. тяжести и периферическая полинейропатия I-II, что связано с проведением курсов ПХТ. Послеоперационных осложнений не отмечено. Таким образом, проведение ПХТ + ТТ бевацизумабом в первой линии в качестве индукционной терапии позволило добиться конверсии первично нерезектабельного метастаза (билобарное расположение, контакт с магистральными сосудами) в резектабельный и выполнить анатомическую R0 резекцию печени с реконструкцией внепеченочных желчных протоков с благоприятным непосредственным результатом.

Список литературы.

1. Jemal A., Bray F., Center M.M. et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69–90.
2. Pawlik T.M., Schulick R.D., Choti M.A. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist* 2008;13(1):51–64.
3. Schmoll H.J., Van Cutsem E., Stein A. et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012 Oct;23(10): 2479–516.
4. Черноглазова Е.В., Вышинская Г.В., Гуторов С.Л. и др. Непосредственная эффективность предоперационной химиотерапии при метастазах колоректального рака в печени. *Тазовая хирургия и онкология*. 2014;(3):29-34.
5. Моисеенко А.Б., Гуляев А.В., Карачун А.М., и др. Стратегия и тактика комплексного лечения больных метастатическим колоректальным раком // *Злокачественные опухоли*. 2015. №2.: 78 – 84.
6. Nordlinger B., Sorbye H., Glimelius B. et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery vs. surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup Trial 40983): a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371:1007–16.

7. Ciliberto D., Prati U., Roveda L. et al. Role of systemic chemotherapy in the management of resected or resectable colorectal liver metastases: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Oncol Rep* 2012 Jun;27(6):1849–56.

8. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol*.2009;27:3677–83.

9. Доброва Н.В., Семенов Н.Н., Манихас Г.М., и др. Опыт применения бевацизумаба при лечении метастатического колоректального рака в двух центрах Москвы и Санкт-Петербурга. *Тазовая хирургия и онкология*. 2013;(4):50-56.

10. Патютко Ю. И., Мамонтов К. Г., Котельников А. Г., и др. Обширные резекции печени с предоперационной химиотерапией по поводу метастазов колоректального рака с высоким риском осложнений // *Российский онкологический журнал*. 2014. №2.: 4 – 11.

11. Petrelli F, Barni S. Resectability and outcome with anti-EGFR agents in patients with KRAS wild-type colorectal liver-limited metastases: a meta-analysis. *International journal of colorectal disease*. 2012; 27(8): 997-1004.