

Роль регионарной химиотерапии в лечении больных с метастазами колоректального рака в печени, не контролируемые системной химиотерапией

О. Ю. Стукалова^{1✉}, Р. В. Ищенко^{2,3}, А. А. Поликарпов⁴, А. И. Фармонкулова³

¹ Медицинский центр «АЛЛОРО», г. Фрязино, Российская Федерация

² ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В. К. Гусака» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Донецк, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», г. Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

✉ docstukalova@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Улучшить результаты лечения больных с нерезектабельными метастазами колоректального рака в печени, не контролируемые системной химиотерапией.

Пациенты и методы. В настоящее исследование включены клинические данные о лечении 76 пациентов с метастазами колоректального рака в печени, не контролируемые системной химиотерапией. На первом этапе комплексного лечения пациентам проведено удаление первичной опухоли по срочным показаниям с последующим проведением системной химиотерапии в адьювантном режиме. Через $24,5 \pm 0,2$ месяцев у пациентов диагностировано метастатическое поражение печени, в связи с чем начата системная химиотерапия. После смены двух линий лекарственной терапии с зарегистрированной прогрессией онкологического процесса, метастазы в печени были признаны не контролируемые системной химиотерапией, после чего больные были включены в настоящее исследование и разделены на две группы. В исследуемую группу включены 40 пациентов, которым проводилась регионарная химиотерапия. В контрольную группу включены 36 пациентов, которым продолжена системная химиотерапия с последующей сменой линий. Оценка эффективности проводилась согласно шкалам RECIST 1.1 и mRECIST, а также оценивалась общая годовая, двух- и трехлетняя выживаемость.

Результаты. Медиана общей выживаемости больных контрольной и исследуемой групп составила $30,0 \pm 0,8$ и $41,5 \pm 0,5$ месяцев соответственно, $p < 0,05$. Общая годовая, двух- и трехлетняя выживаемость больных контрольной и исследуемой групп составила 94,4, 69,4, 33,3 и 100, 82,5, 57,5 % соответственно, $p < 0,05$. Медиана продолжительности жизни умерших больных контрольной и исследуемой групп составила $22,5 \pm 0,4$ и $27,0 \pm 0,4$ месяцев.

Заключение. В результате сравнительного анализа выявления нежелательных явлений и осложнений проводимого лечения, выяснили, что больные исследуемой группы перенесли лечение значительно легче, нежели больные контрольной группы – у больных в группе системной химиотерапии осложнения средней и тяжелой степени выявлены в 44,4 % случаев, в исследуемой группе – в 2,5 % случаев. По результатам проведенного клинического исследования, регионарная химиотерапия является эффективным методом лечения больных с метастазами рака толстой кишки в печени, не контролируемые системной химиотерапией и ассоциирована со статистически значимым увеличением общей выживаемости ($p < 0,05$). Для более детального изучения преимуществ регионарной химиотерапии в данной категории больных необходимо дальнейшее проведение проспективных клинических исследований.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастазы в печень, химиоэмболизация печеночной артерии, химиорезистентные метастазы

Для цитирования: Стукалова О. Ю., Ищенко Р. В., Поликарпов А. А., Фармонкулова А. И. Роль регионарной химиотерапии в лечении больных с метастазами колоректального рака в печени, не контролируемые системной химиотерапией. Южно-Российский онкологический журнал. 2024; 5 (4):29-37. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-4-4>, <https://elibrary.ru/cfoldg>

Для корреспонденции: Стукалова Оксана Юрьевна – врач-колопроктолог, онколог, Медицинский центр «АЛЛОРО», г. Фрязино, Российская Федерация
Адрес: 141195, Российская Федерация, г. Фрязино, ул. Октябрьская, д. 9
E-mail: docstukalova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3748-4750>
SPIN: 4109-2387, AuthorID: 934990

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола заседания № 01-04/2024 от 04.04.2024 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Статья поступила в редакцию 07.06.2024; одобрена после рецензирования 11.11.2024; принята к публикации 17.11.2024

© Стукалова О. Ю., Ищенко Р. В., Поликарпов А. А., Фармонкулова А. И., 2024

Main aspects of personalized approach to the treatment of patients with chemotherapy resistant metastatic colorectal cancer

O. Yu. Stukalova^{1✉}, R. V. Ishchenko^{2,3}, A. A. Polikarpov⁴, A. I. Farmankulova³

¹ ALLORO Medical Center, Fryazino, Russian Federation

² V. K. Gusak institute of emergency and reconstructive surgery, Donetsk, Russian Federation

³ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

⁴ Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov, St. Petersburg, Russian Federation

✉ docstukalova@mail.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. To improve the results of treatment of patients with unresectable metastases of colorectal cancer in the liver that are not controlled by systemic chemotherapy.

Materials and methods. The study includes clinical data on the treatment of 76 patients with metachronous metastases of colorectal cancer in the liver that are not controlled by systemic chemotherapy. Patients underwent removal of the primary tumor according to urgent indications at the first stage of complex treatment, followed by systemic chemotherapy in an adjuvant mode. After 24.5 ± 0.2 months, patients were diagnosed with metastatic liver damage, and therefore systemic chemotherapy was initiated. After changing two lines of drug therapy with a registered progression of the oncological process, liver metastases were recognized as uncontrolled by systemic chemotherapy. After that patients were included in the given study and divided into two groups. The study group included 40 patients who underwent regional chemotherapy. The control group included 36 patients who continued systemic chemotherapy with subsequent line changes. The effectiveness was evaluated according to the RECIST 1.1 and mRECIST scales, as well as the overall one-year, two- and three-year survival rates.

Results. The median overall survival of patients in the control and study groups was 30.0 ± 0.8 and 41.5 ± 0.5 months, respectively, $p < 0.05$. The total one-year, two- and three-year survival of patients in the control and study groups was 94.4 %, 69.4 %, 33.3 % and 100 %, 82.5 %, 57.5 %, respectively, $p < 0.05$. The median life expectancy of deceased patients in the control and study groups was 22.5 ± 0.4 and 27.0 ± 0.4 months.

Conclusions. As a result of a comparative analysis of the detection of adverse events and complications of the treatment, patients of the study group underwent treatment much easier than patients of the control group – in patients in the group of systemic chemotherapy, moderate and severe complications were detected in 44.4 % of cases, in the study group – in 2.5 % of cases. According to the results of a clinical study, regional chemotherapy is an effective method of treating patients with colon cancer metastases in the liver that are not controlled by systemic chemotherapy and is associated with a statistically significant increase in overall survival ($p < 0.05$). For a more detailed study of the benefits of regional chemotherapy in this category of patients, further prospective clinical studies are necessary.

Keywords: colorectal cancer, liver metastases, hepatic artery chemoembolization, chemotherapy resistant metastases

For citation: Stukalova O. Yu., Ishchenko R. V., Polikarpov A. A., Farmankulova A. I. Main aspects of personalized approach to the treatment of patients with chemotherapy resistant metastatic colorectal cancer. South Russian Journal of Cancer. 2024; 5(4): 29-37. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-4-4>, <https://elibrary.ru/cfoldg>

For correspondence: Oksana Yu. Stukalova – MD, coloproctologist, oncologist, ALLORO Medical Center, Fryazino, Russian Federation

Address: 9 Oktyabrskaya str., Fryazino 141195, Russian Federation

E-mail: docstukalova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3748-4750>

SPIN: 4109-2387, AuthorID: 934990

Compliance with ethical standards: the study was carried out in compliance with the ethical principles set forth in the Declaration of the World Medical Association of Helsinki, 1964, ed. 2013. The study was approved by the Committee on Biomedical Ethics at the Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov (extract from the minutes of the meeting No. 01-04/2024 dated 04/04/2024). Informed consents were received from all participants of the study

Funding: this work was not funded

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article

The article was submitted 07.06.2024; approved after reviewing 11.11.2024; accepted for publication 17.11.2024

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время рак толстой кишки занимает одну из ведущих позиций среди всех онкологических заболеваний [1–3]. Одной из основных причин смерти больных со злокачественными опухолями толстой кишки является распространенность онкологического процесса, которая у 20–60 % больных проявляется в виде метастатического поражения печени [4–6]. Без специального противоопухолевого лечения пациентов с метастатическим поражением печени продолжительность жизни не превышает один год [3].

Прогрессивное развитие онкологии привело к глубокому пониманию биологии опухолей толстой кишки и определило необходимость выполнения иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований, благодаря чему стало возможным применение персонализированного лечебного подхода [7, 8]. Однако основным методом лечения больных распространенными формами колоректального рака (КРР) на сегодняшний день остается системная химиотерапия (СХТ) [9–11].

Существует обширная группа пациентов с биллобарным метастатическим поражением печени, которым проведение СХТ необходимо прекращать ввиду развития химиорезистентности или нежелательных явлений [12, 13]. Вопрос о возможных вариантах лечения данных больных остается открытым и на сегодняшний день.

Цель исследования: улучшить результаты лечения больных с нерезектабельными метастазами колоректального рака в печени, не контролируемые системной химиотерапией.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 76 пациентов в возрасте от 40 лет до 81 года с морфологически подтвержденным диагнозом рака толстой кишки. Средний

возраст составил $63,6 \pm 8,7$ лет. Первичная опухоль представлена аденокарциномой различной степени злокачественности – в 23 (30,3 %) случаях диагностирована высокодифференцированная аденокарцинома (G1), в 48 (63,1 %) случаях и в 5 (6,6 %) случаях выявлена умеренно- (G2) и низкодифференцированная (G3) аденокарцинома соответственно.

Всем пациентам на первом этапе комплексного лечения было проведено хирургическое лечение по срочным показаниям в связи с развитием кишечной непроходимости (88,2 %) и угрозой развития массивного кровотечения (11,8 %), направленное на удаление первичной опухоли толстой кишки. В 25 (32,9 %) случаях выполнена правосторонняя гемиколэктомия, в 17 (22,4 %) случаях – резекция сигмовидной кишки, в 19 (25,0 %) случаях – передняя резекция прямой кишки, в 6 (7,9 %) случаях – левосторонняя гемиколэктомия и в 9 (11,8 %) случаях произведена резекция поперечно-ободочной кишки. После выполнения оперативного вмешательства производилось гистологическое исследование операционного материала с последующим определением окончательной стадии согласно TNM-классификации (8-я редакция).

Стадия T1 выявлена в 11 (14,5 %) случаях, стадия T2 диагностирована в 29 (38,2 %) случаях, стадии T3 и T4 выявлены в 27 (35,5 %) и 9 (11,8 %) случаях соответственно. При оценке регионарного метастазирования в 32 (42,1) случаях установлена стадия N0, в 29 (38,2 %) случаях – N1, в 15 (19,7 %) случаях – N2 (табл. 1). Отдаленного метастазирования выявлено не было ни у одного больного.

Во всех случаях пациентам выполнена радикальная резекция первичной опухоли R0.

В обязательном порядке всем пациентам проводилось молекулярно-генетическое исследование, определяющее мутации в генах KRAS, NRAS, BRAF. У 19 (25,0 %) больных выявлены мутации KRAS. У 57 (75,0 %) больных диагностированы дикие типы KRAS и NRAS. Учитывая неблагоприятный прогноз

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от категорий T и N

Категория	N0	N1	N2
T1	8(10,5 %)	3(3,9 %)	0
T2	11(14,5 %)	13(17,1 %)	5(6,6 %)
T3	9(11,8 %)	11(14,5 %)	7(9,2 %)
T4	2(2,6 %)	4(5,3 %)	3(3,9 %)

и необходимость более агрессивного лечения больных с наличием мутаций в гене BRAF, последние в настоящее исследование включены не были.

В 51 (67,1 %) случае пациентам проведена системная химиотерапия в адъювантном режиме – в 48 (63,1 %) случаях больным с распространением опухолевого процесса pT1–4N+ и в 3 (3,9 %) случаях у больных с pT3N0M0, которые имели факторы негативного прогноза (высокую степень злокачественности первичной опухоли, перинеуральную и лимфоваскулярную инвазию). В 39 (51,3 %) случаях пациентам проведена лекарственная терапия в режиме XELOX, в 37 (48,7 %) случаях использовался режим FOLFOX. В среднем каждому пациенту проведено по $6,4 \pm 1,4$ курсов ХТ (рис. 2).

Как видно из рисунка 2, в двух случаях проведение системной химиотерапии ограничено одним и двумя курсами. Лечение больных было прервано в связи с развитием нежелательных явлений. В одном случае на 7-е сутки после проведения первого курса лекарственной терапии в режиме XELOX диагностирован инфаркт миокарда. Во втором случае, после второго курса ХТ в режиме FOLFOX выявлена острая язва желудка.

Все пациенты, клинические данные которых включены в настоящее исследование, проходили регулярные контрольные обследования согласно клиническим рекомендациям. Медиана до прогрессирования опухолевого процесса составила $24,5 \pm 0,2$ месяцев. У всех пациентов диагностировано билобарное метастатическое поражение печени. В среднем у каждого

больного диагностировано $5,1 \pm 1,4$ метастатических очагов. Средняя сумма диаметров в наибольшем измерении образований печени у каждого больного составила $49,9 \pm 12,7$ мм (рис. 3).

После выявления образований печени согласно данным компьютерной томографии с в/в контрастированием, выполнялась чрескожная чреспеченочная трепан-биопсия под УЗ-наведением. Во всех случаях морфологическая картина метастатических очагов соответствовала первичной опухоли.

После получения гистологического подтверждения вторичных очагов печени проводилось коллегиальное обсуждение дальнейшей лечебной тактики с участием онколога, хирурга, химиотерапевта, радиолога. В результате чего пациентам назначена химиотерапия в следующих режимах: модифицированный FOLFOX6 – в 22 (28,9 %) случаях, XELOX – в 14 (18,4 %) случаях, FOLFIRI – в 24 (31,6 %) случаях, XELIRI – в 11 (14,5 %) случаях, капецитабин в монотерапии в 5 (6,6 %) случаях. Курсы химиотерапии проводились на фоне биотерапии. Учитывая данные молекулярно-генетического исследования, в 19 (25,0 %) случаях пациентам назначен бевацизумаб, в 57 (75,0 %) случаях – эрбитукс. Эффективность проводимого лекарственного лечения оценивалась после четвертого курса.

При выполнении контрольного обследования после четвертого курса ПХТ у 66 (86,8 %) больных выявлено прогрессирование опухолевого процесса, в 10 (13,2 %) случаях выявлены нежелательные явления, в связи с чем химиотерапевтическое лече-



Рис. 1. Распределение больных по стадиям опухолевого процесса согласно TNM-классификации

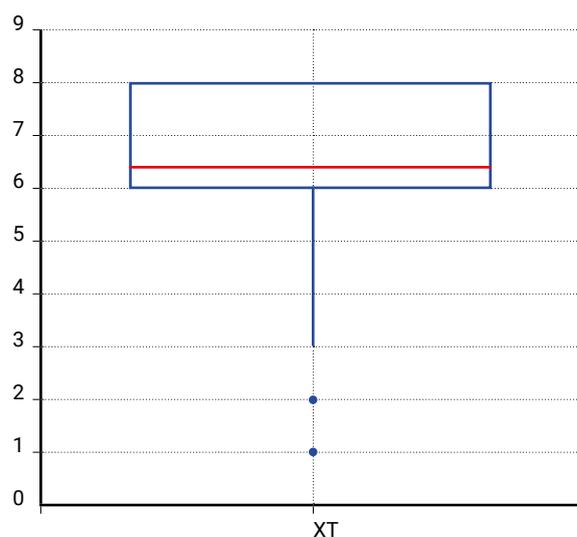


Рис. 2. Распределение больных по количеству проведенных курсов СХТ

ние было прервано. У пациентов с прогрессирующим опухолевым процессом в 46 (60,5 %) случаях диагностировано увеличение таргетных очагов, в 17 (22,4 %) случаях зарегистрировано появление новых очагов, в 28 (36,8 %) случаях – выявлено повышение показателей онкомаркеров крови (СА 19–9, раково-эмбриональный антиген, альфафетопротеин) в сравнении с исходным уровнем. Пациентам произведена смена линии химиотерапии. В 26 (34,2 %) случаях назначена ХТ в режиме FOLFIRI, в 27 (35,5 %) случаях – FOLFOXIRI, в 12 (15,8 %) случаях проводилась монотерапия иринотеканом, в 11 (14,5 %) случаях – XELIRI. После контрольного обследования выявлена дальнейшая прогрессия опухолевого процесса у 59 (77,6 %) больных, в 17 (22,4 %) случаях диагностированы нежелательные явления. Учитывая неэффективность двух линий системной химиотерапии, метастатические очаги признаны химиорезистентными. Учитывая химиорезистентный характер метастатического поражения печени, выполнено молекулярно-генетическое исследование биоптатов очагов печени. В результате чего у 5 (6,6 %) больных выявлена гетерогенность метастатических очагов в сравнении с первичной опухолью, которая заключалась в обнаружении мутантного гена KRAS при диком типе KRAS первичной опухоли. В связи с чем пациентам проведена коррекция биотерапии.

У больных с выраженной степенью токсических проявлений лекарственной терапии метастатические очаги признаны неконтролируемыми системной химиотерапией. Все представленные выше

пациенты включены в настоящее исследование и разделены на две группы.

В первую, исследуемую, группу включены 40 больных с химиорезистентными метастазами в печени, включая 17 пациентов с развитием токсичности средней и тяжелой степени на фоне ХТ. Во вторую, контрольную, группу включены 36 больных с химиорезистентными метастазами печени.

Больным исследуемой группы выполнялась регионарная химиотерапия вторичных очагов печени – химиоэмболизация печеночной артерии (ХЭПА) с применением микросфер Biosphere 50–100 μm . В качестве цитостатика использовали иринотекан в первой линии РХТ, при неэффективности последнего в качестве препарата 2 линии использовался доксорубицин.

ХЭПА всем больным выполнялась в следующем режиме – первые два цикла проводились с интервалом 3 недели, затем через 1 месяц после второго цикла выполнялась контрольная компьютерная томография с оценкой эффективности проведенного лечения и последующим решением вопроса о целесообразности продолжения циклов РХТ при получении стабилизации/ответа или смене цитостатика при выявленной прогрессии опухолевого процесса (рис. 4).

Больным контрольной группы производилась смена линий системной химиотерапии. Эффективность лечения оценивалась после четвертого курса СХТ. В качестве 3 линии СХТ использовались следующие режимы: FOLFOXIRI, XELIRI, иринотекан в монотерапии, капецитабин в монотерапии. В каче-

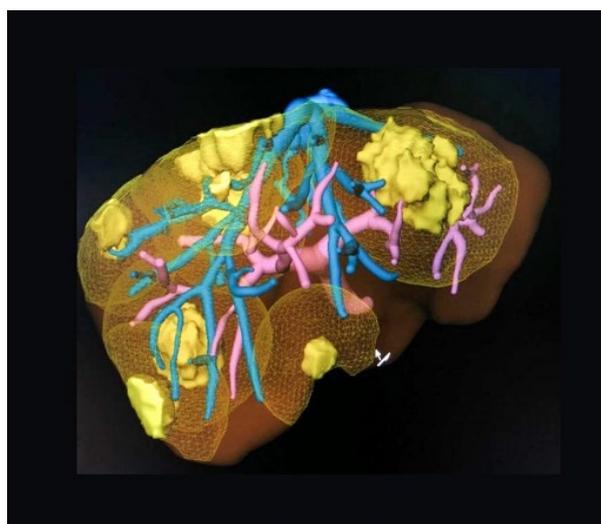
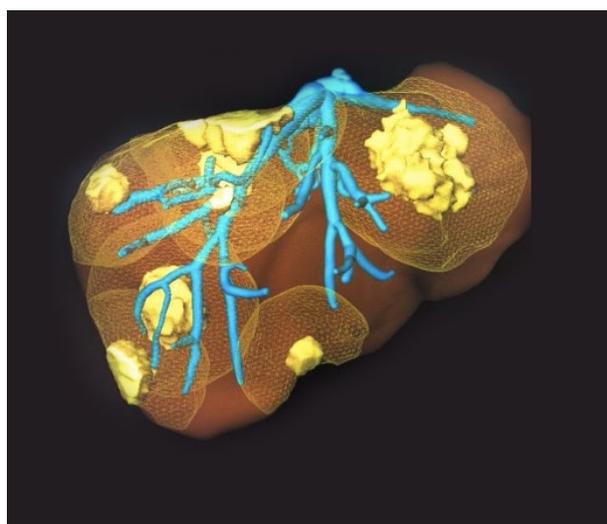


Рис. 3. 3D реконструкция печени больных метастатическим поражением КРР

стве 4 линии СХТ применяли иринотекан в монорежиме, капецитабин в монорежиме и FOLFOXIRI.

Полученные результаты исследования в обеих группах были подвергнуты сравнительному анализу. Оценка эффективности лечения в исследуемой группе проводилась по шкалам response evaluation criteria in solid tumors (RECIST 1.1, 2009 г.) и modied RECIST (mRECIST), в контрольной группе – по шкале RECIST 1.1.

При выявлении одновременного прогрессирования по шкале RECIST 1.1 и стабилизацию или ответ по шкале mRECIST, то есть при локальном ответе диагностировалось экстрапеченочное метастазирование, пациентам продолжалось проведение ХЭПА на фоне возобновления системной химиотерапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Через год после начала проведения РХТ больным исследуемой группы частичный ответ по шкале RECIST 1.1 выявлен у 8 (20,0 %) пациентов, стабилизация опухолевого процесса в печени у больных диагностирована у 18 (45,0 %) больных, прогрессирование метастатического процесса выявлено у 8 (20,0 %) больных. В 6 (15,0 %) случаях зарегистрировано появление нового метастатического очага в печени, несмотря на локальный ответ наблюдаемых очагов, в связи с чем результат расценивался как прогрессирование согласно шкале RECIST 1.1 и стабилизация согласно шкале mRECIST. Летальных исходов в течение 12 месяцев после проведения ХЭ не было.

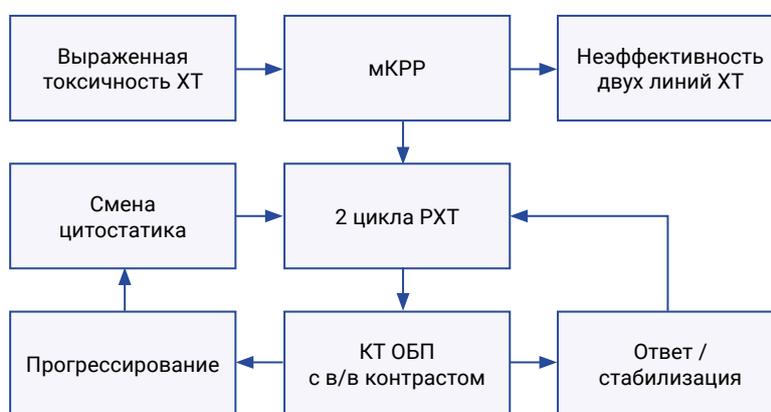


Рис. 4. Алгоритм проведения регионарной химиотерапии больным исследуемой группы

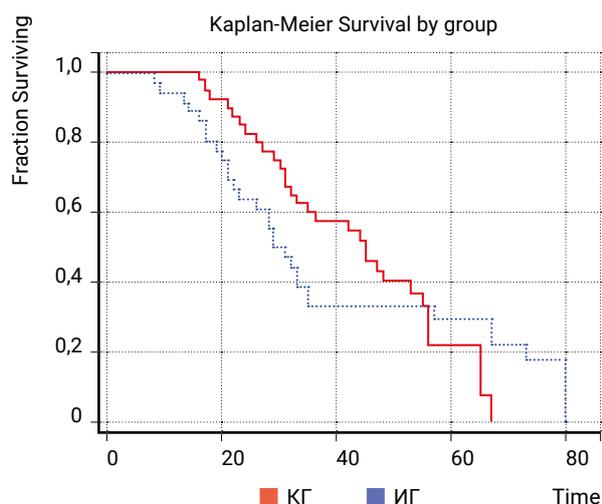


Рис. 5. Общая выживаемость больных исследуемой группы (ИГ) и контрольной группы (КГ)

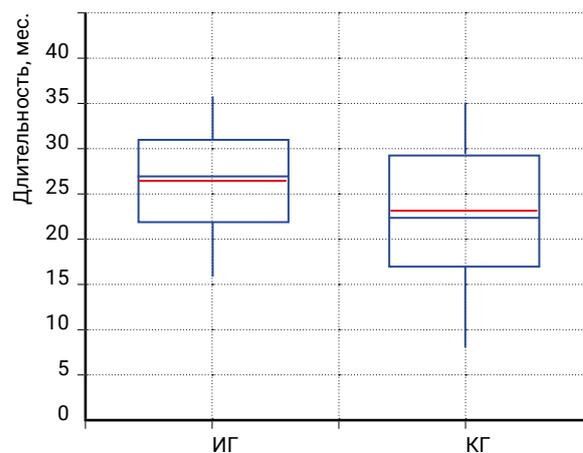


Рис. 6. Продолжительность жизни умерших больных исследуемой (ИГ) и контрольной (КГ) групп

В контрольной группе через один год после включения в настоящее исследование у 16 (44,4 %) пациентов после проведения СХТ по шкале RECIST 1.1 отмечена стабилизация, у 20 (56,6 %) больных диагностировано прогрессирование опухолевого процесса, включая экстрапеченочное метастазирование.

Стоит отметить, что у 5 (13,9 %) больных, которые включены в контрольную группу, с гетерогенным мутационном KRAS-статусом первичной и метастатической опухолей отмечена стабилизация опухолевого процесса на фоне смены таргетной терапии.

Медиана общей выживаемости больных контрольной и исследуемой групп составила $30,0 \pm 0,8$ и $41,5 \pm 0,5$ месяцев соответственно, $p < 0,05$ (рис. 5).

Общая годовая, двух- и трехлетняя выживаемость больных контрольной и исследуемой групп составила 94,4, 69,4, 33,3 и 100, 82,5, 57,5 % соответственно, $p < 0,05$.

Медиана продолжительности жизни умерших больных контрольной и исследуемой группы составила $22,5 \pm 0,4$ и $27,0 \pm 0,4$ месяцев (рис. 6).

Осуществлялся контроль за показателями онкомаркеров: в случае проведения ХЭПА наблюдалось снижение показателей онкомаркеров в 57,5 % случаев, в 42,5 % случаях отмечалось увеличение их уровня.

В случае проведения СХТ у 72,2 % исследуемых зарегистрировано повышение показателей онкомаркеров и только у 27,8 % была стабилизация. Выраженных явлений системной токсичности, печеночной и почечной недостаточности после ХЭПА выявлено не было: у 6 (15,0 %) пациентов наблюдалось изменение показателей по шкале Child-Pugh (повышение максимально на 1 балл от исходных 3–5 баллов). У 9 (22,5 %) пациентов отмечена постэмболизационная гепатотоксичность (повышение активности гамма-глутамилтраспептидаза (ГГТП), щелочная фосфатаза (ЩФ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ)).

В контрольной группе после проведения системной химиотерапии выявлены токсические реакции и осложнения различной степени выраженности. У 22 (61,1 %) пациентов случаях выявлена гепатотоксичность, у 8 (22,2 %) из которых зарегистрировано ухудшение функционального состояния печени по шкале Child-Pugh. В 10 (27,8 %) случаях выявлена нейротоксичность, которая проявлялась в виде развития периферической полинейропатии. Развитие острой сердечно-сосудистой недостаточности на фоне проведения системной химиотера-

пии выявлено у одного больного (2,8 %), данное осложнение привело к летальному исходу.

В исследуемой группе также была проведена оценка и анализ развившихся осложнений. У всех пациентов отмечено проявление постэмболизационного синдрома (ПЭС), который проявлялся в виде болевого синдрома умеренной интенсивности и гипертермией до $37,4$ °C в течение трех суток после выполнения ХЭПА. Болевой синдром полностью купировался однократной внутримышечной инъекцией препаратами группы нестероидных противовоспалительных средств. У одного пролеченного нами пациента зарегистрирован случай экстрапеченочного введения эмболизата в пузырную артерию. В связи с чем пациент был пролечен консервативно с положительным эффектом. Хирургического вмешательства не потребовалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенная форма КРР является одной из лидирующих причин смерти среди больных злокачественными опухолями во всем мире. Основным органом метастазирования КРР является печень [14].

В настоящее время разработаны и внедрены в клиническую практику методы персонализированного лечебного подхода, разработанные на основании понимания канцерогенеза и биологии опухоли. Согласно клиническим рекомендациям, основным методом выбора лечения больных метастатическим КРР печени является оперативное вмешательство. Однако выполнение резекции печени возможно не более чем в 30 % случаях в силу распространенности опухолевого процесса, технических особенностей или отягощенного коморбидного статуса больных. В связи с чем основным методом лечения больных представленной когорты остается химиотерапия [15].

СХТ сопряжена с высоким риском развития токсичности и химиорезистентности, что требует прерывания лекарственного лечения в первом случае или смену линии СХТ – во втором случае. Таким образом, лечение больных раком толстой кишки с химиорезистентными или не контролируемые химиотерапией метастазами печени является актуальной темой для дискуссий [15–17].

В представленном клиническом исследовании проведен сравнительный анализ между лечением с помощью системной и регионарной химиотера-

пией пациентов с множественными нерезектабельными химиорезистентными метастазами печени. До включения в настоящее исследование больным проведено не менее двух линий ХТ. В результате проведенного клинического исследования, ХЭПА показала высокую эффективность – в 26 (65,0 %) случаях достигнут результат согласно шкале RECIST 1.1 и в 32 (80,0 %) случаях согласно шкале mRECIST в сравнении с 16 (44,4 %) случаями выявления положительного результата у больных контрольной группы. Стоит отметить, что оценка результатов регионарной химиотерапии отдельно по шкале RECIST 1.1 или по шкале mRECIST не достоверно отражают эффективность проводимого лечения. Так, появление новых экстрапеченочных метастазов (прогрессирование по шкале RECIST 1.1) не коррелирует с неэффективностью ХЭПА в силу ограниченного локального воздействия последней, что может сопровождаться ответом согласно шкале mRECIST, что и зафиксировано в 6 случаях у больных исследуемой группы. В связи с чем представленным пациентам необходимо проводить как системную химиотерапию и воздействовать на экстрапеченочные очаги, так и продолжать регионарную химиотерапию.

В результате сравнительного анализа выявления нежелательных явлений и осложнений проводимого лечения, больные исследуемой группы перенесли лечение значительно легче, нежели боль-

ные контрольной группы – у больных в группе СХТ осложнения средней и тяжелой степени выявлены в 44,4 % случаях, в исследуемой группе – в 2,5 % случаях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря персонифицированному подходу, который включает в себя оценку распространенности опухолевого процесса, степень злокачественности первичной опухоли, результаты гистологического и молекулярно-генетического методов исследований, а также степень выраженности нежелательных явлений химиотоксичности и индивидуальных реакций, возможна выработка индивидуального плана лечения, которая позволит увеличить общую и безрецидивную выживаемость больных с неконтролируемыми системной химиотерапией метастазами КРР в печени. По результатам проведенного клинического исследования, регионарная химиотерапия является эффективным методом лечения больных с химиорезистентными метастазами рака толстой кишки в печени и ассоциирована со статистически значимым увеличением общей выживаемости больных в сравнении с системной химиотерапией ($p < 0,05$). Для более детального изучения преимуществ регионарной химиотерапии в данной категории больных, необходимо дальнейшее проведение проспективных клинических исследований.

Список источников

1. Абдулаев М. А., Напольская Е. В., Цикоридзе М. Ю. Современное состояние проблемы малоинвазивных методов локального лечения метастазов колоректального рака в печени. Хирургия и Онкология. 2016;6:43–47. <https://doi.org/10.17650/2220-3478-2016-6-1-43-47>, EDN: WANYYVF
2. Ионкин Д. А., Жаворонкова О. И., Степанова Ю. А., Гаврилов Я. Я., Вишневецкий В. А., Чжао А. В. Термические методы локальной деструкции (РЧА, криодеструкция, МВА) при метастатическом колоректальном раке печени. Аспирантский вестник Поволжья. 2018;(5-6):127–145. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2018.18.3.127-145>, EDN: BUCJUG
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019, 236 с.
4. Осомбаев М. Ш., Абдрасулов К. Д., Джекшенов М. Д. Непосредственные результаты хирургического лечения колоректального рака синхронными метастазами в печень. Здравоохранение Кыргызстана. 2022;(4):163–167. <https://doi.org/10.51350/zdravkg2022.4.10.23.163>, EDN: MYZKHQ
5. Стукалова О. Ю., Поликарпов А. А., Ищенко Р. В., Шугушев З. Х. Рентгенэндоваскулярные вмешательства в лечении больных с метастазами колоректального рака в печени после прекращения системной химиотерапии. Клиническая практика. 2022;13(2):59–65. <https://doi.org/10.17816/CLINPRACT108552>, EDN: UYGVHW
6. Шубин В. П., Ачкасов С. И., Сушков О. И., Цуканов А. С. Молекулярно-генетические особенности опухолей толстой кишки при перитонеальном карциноматозе и метастазах рака в печени (обзор литературы). Колопроктология. 2020;19(4(74)):177–187. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-4-177-187>, EDN: XGMLSX

7. Федянин, М. Ю., Тюляндин С. А. Выбор последовательности комбинаций химиопрепаратов и моноклональных антител в лечении больных метастатическим раком толстой кишки. Злокачественные опухоли. 2018;8 (2):50–59. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-2-50-59>, EDN: BSITYS
8. Grozinsky-Glasberg S, Bloom AI, Lev-Cohain N, Klimov A, Besiso H, Gross DJ. The role of hepatic trans-arterial chemoembolization in metastatic medullary thyroid carcinoma: a specialist center experience and review of the literature. *European Journal of Endocrinology*. 2017 Apr 1;176(4):463–470. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0960>
9. Martin J, Petrillo A, Smyth EC, Shaida N, Khwaja S, Cheow HK, et al. Colorectal liver metastases: Current management and future perspectives. *World J Clin Oncol*. 2020 Oct 24;11(10):761–808. <https://doi.org/10.5306/WJCO.V11.I10.761>
10. Shubin VP, Ponomarenko AA, Tsukanov AS, Maynovskaya OA, Rybakov EG, Panina MV, et al. Heterogeneity in Colorectal Primary Tumor and Synchronous Liver Metastases. *Russian Journal of Genetics*. 2018;54(6):698–702. <https://doi.org/10.1134/S1022795418060091>, EDN: YCHNAL
11. Добродеев А. Ю., Костромицкий Д. Н., Тарасова А. С., Афанасьев С. Г., Бабышкина Н. Н., Пономарева А. А. и др. Возможности мультимодальной терапии при метастатическом колоректальном раке: случай полного клинико-рентгенологического ответа метастазов в печени. *Сибирский онкологический журнал*. 2024;23(1):162–169. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2024-23-1-162-169>, EDN: JSQZJV
12. Adenis A, de la Fouchardiere C, Paule B, Burtin P, Tougeron D, Wallet J, et al. Survival, safety, and prognostic factors for outcome with Regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBECCA) nested within a compassionate use program. *BMC Cancer*. 2016 Jul 7;16:412. <https://doi.org/10.1186/S12885-016-2440-9>
13. *Метастатический колоректальный рак руководство для врачей*. Под ред. О. Г. Скипенко, Ю. А. Шелыгина, С. И. Ачкасова. М.: Дельта Плюс, 2020, 421 с.
14. *Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей российского общества клинической онкологии*. 2021. Доступно по: <https://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2021/>, Дата обращения: 12.11.2024.
15. Ищенко Р. В., Джансыз И. Н., Фесак И. В. Хирургическая техника катетеризации печеночной артерии при селективной внутриартериальной химиотерапии. *Злокачественные опухоли*. 2016;(3):60–66. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-3-60-66>
16. Ищенко Р. В. Селективная внутриартериальная химиотерапия при метастазах в печень колоректального рака. *Вестник Неотложной и Восстановительной Хирургии*. 2016;1(1):43–47. EDN: XICNWL
17. Поликарпов А. А., Таразов П. Г., Кагачева Т. И., Гранов Д. А. Регионарная химиотерапия нерезектабельных метастазов колоректального рака в печень, резистентных к системной химиотерапии. *Вопросы онкологии*. 2018;64(4):499–503. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-4-499-503>, EDN: VKVTEQ

Информация об авторах:

Стукалова Оксана Юрьевна ✉ – врач-колопроктолог, онколог, Медицинский центр «АЛЛОРО», г. Фрязино, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3748-4750>, SPIN: 4109-2387, AuthorID: 934990

Ищенко Роман Викторович – д.м.н., директор, ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В. К. Гусака» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Донецк, Российская Федерация; профессор кафедры хирургических болезней, Факультет фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0260-6922>, SPIN: 9021-7370, AuthorID: 1045336

Поликарпов Алексей Александрович – д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии, профессор кафедры радиологии и хирургических технологий, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7683-5042>, SPIN: 4641-0720, AuthorID: 690524

Фармонкулова Амира Иброхимовна – студент, Факультет фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2851-2226>

Вклад авторов:

Стукалова О. Ю. – участие в концепции клинического исследования, написание исходного текста, итоговые выводы;
Ищенко Р. В. – научное руководство, разработка концепции клинического исследования, доработка текста, итоговые выводы;
Поликарпов А. А. – научное руководство, разработка концепции клинического исследования, доработка текста, итоговые выводы;
Фармонкулова А. И. – написание исходного текста.