

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ С НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНИ

Забунов Александр, Марта Клечкова, Лилиан Анточ,
Анжела Мунтян, Светлана Сидорова
МСПУ Институт Онкологии, Кишинэу, Республика Молдова

Rezumat. Rezultatele nemijlocite ale chimioterapie neoadjuvantă a metastazelor hepatice nerezectabile în cancerul colorectal.

În studiu au fost incluși 47 pacienți cu cancer colorectal metastatic (mCCR). Efecte obiective după tratament neoadjuvant au fost obținute la 15(32%) pacienți. Stabilizarea procesului tumoral - 19 (40,4%) pacienți. Toxicitatea schemelor a fost moderată. La 9(19,1%) pacienți s-a efectuat rezecția ficatului. Tratamentul neoadjuvant al pacienților cu metastaze hepatice nerezectabile colorectale reprezintă o strategie rațională ce va permite de a mări numărul de cazuri de aplicare a rezecțiilor hepatice radicale.

Cuvinte cheie: cancer colorectal, chimioterapie neoadjuvantă, metastaze hepatice nerezectabile.

Summary. Neoadjuvant chemotherapy of patients with nonresectable liver metastases of colorectal cancer: short –term results.

The study included 47 patients with nonresectable liver metastases of colorectal cancer (mCCR). Objective response to neoadjuvant chemotherapy was observed in 15 (32%) pts. 19 (40,4%) patients had stable disease. Toxicity of schemes

was moderate. At 9(19,1%) patients after applying neoadjuvant treatment was performed liver resection. Treatment neoadjuvant of patients with nonresectable liver metastases of colorectal cancer represents a rational strategy that allows you to control the percentage of tumor and increase metastases resectability of these patients.

Key words: colorectal cancer, neoadjuvant chemotherapy, nonresectable liver metastases.

Резюме. Непосредственные результаты неoadъювантной химиотерапии у больных колоректальным раком с нерезектабельными метастазами в печени.

Изучена непосредственная эффективность и токсичность неoadъювантной химиотерапии у 47 больных колоректальным раком с метастазами в печень. Общая эффективность всех используемых режимов химиотерапии составила 32%. Стабилизация опухолевого процесса отмечена - у 40,4% (19) больных. Резекции печени удалось выполнить у 9(19,1%) больных. Профиль безопасности изученных комбинаций был приемлемым. Благодаря активному применению современных режимов химиотерапии, у ряда пациентов КРР с нерезектабельными метастазами в печень можно достичь регрессии опухоли до резектабельного состояния и тем самым повысить перспективы на длительную выживаемость.

Ключевые слова: колоректальный рак, неoadъювантная химиотерапия, нерезектабельные метастазы в печени.

Актуальность

Для колоректального рака (КРР) характерны высокие темпы роста заболеваемости и смертности, сохраняющиеся на протяжении последних десятилетий [9, 16]. По данным GLOBOCAN КРР в 2012 году в мировой структуре заболеваемости занял 3-ю позицию, составляя 9,75%, а абсолютное число заболевших достигло 1,4 миллиона человек. КРР является третьим наиболее распространенным видом рака среди мужчин (746298 случаев, 10% от общего количества онкопатологии) и вторым среди женщин после рака молочной железы (614304 случаев, 9,2% от общего количества) по всему миру. Почти 55% случаев заболеваемости приходится на экономически развитые страны. В мире, в целом, заболеваемость КРР неодинакова. Так, самая высокая заболеваемость зарегистрирована в Австралии /Новой Зеландии (44,8 и 32,2 на 100 тыс. у мужчин и женщин соответственно) и самая низкая в Западной Африке (4,5 и 3,8 на 100 тыс.). В мире зарегистрировано 693 тысячи летальных исходов от КРР в 2012 году, что составляет 8,5% от общей онкологической смертности. Однако, важно отметить, что смертность в развитых странах от КРР ниже (8,5%) чем в менее развитых странах (52%), что отражает более высокий уровень выживаемости в этих регионах. Несмотря на столь существенную зависимость показателей смертности от экономического статуса регионов, КРР по уровню смертности занимает 4-ое место в мировой структуре онкологической смертности [8]. В Молдове поводом для повышенного интереса к лечению данной патологии с одной стороны является неуклонный рост заболеваемости КРР (в структуре онкологической заболеваемости КРР занимает 1-е место-12,7%), а с другой - высокая частота запу-

щенности опухолевого процесса (60%) и отсутствие улучшения отдаленных результатов. Более чем у 50% больных с КРР после проведенного хирургического лечения появляются метастазы, при этом у ¼ больных уже на момент постановки диагноза обнаруживаются отдаленные метастазы, которые часто (25%-30%) локализуются в печени. В ряде случаев бывает эффективным хирургическое удаление метастазов, 5-летняя выживаемость после которого составляет 28%-39% [1, 7, 13]. У большинства пациентов (80-90%) КРР метастазы в печени расцениваются как нерезектабельные, поэтому основной целью лечения становится достижение резектабельности [1]. В течение длительного времени больные с нерезектабельными метастазами в печень получали только паллиативную химиотерапию. Однако, ряд ретроспективных исследований показывает, что лечение 5-фторурацилом в комбинации с оксалиплатином или иринотеканом уменьшает размер метастазов, что позволяет провести радикальную операцию у 12,5-28% больных [2, 4] с повышением 5-летней выживаемости до 33-50% [4, 14]. Эти данные подтверждаются исследованиями с использованием неoadъювантной химиотерапии по схемам FOLFOX (оксалиплатин, 5-фторурацил и фолиат кальция) и FOLFIRI (иринотекан, 5-фторурацил и фолиат кальция) [3, 12]. Задачей медикаментозной терапии нерезектабельных метастазов колоректального рака в печень является увеличение частоты ответа опухоли на химиотерапию с целью максимально повысить частоту радикальных резекций.

Цель исследования. Улучшение результатов лечения больных колоректальным раком с нерезектабельными метастазами в печени путем использования неoadъювантной (индукционной) химиотерапии.

Материал и методы

В период с января 2015 по июнь 2017 в настоящее исследование включено 47 больных (мужчины-26, женщины-21) в возрасте 23-76 лет с гистологически подтвержденным КРР, с нерезектабельными измеряемыми метастазами в печень, в отсутствие метастазов в другие органы, состояние по шкале ECOG 0-2, адекватной функцией костного мозга, печени и почек, с отсутствием поражения головного мозга. На момент включения в исследование у всех больных было выполнено хирургическое удаление первичной опухоли. У 15 (31,9%) пациентов метастазы в печени были выявлены после резекции кишки в сроки от 6 до 69 месяцев (в среднем-19,6). У 32(69,1%) больных определялись синхронные метастазы в печени. По результатам морфологического исследования преобладала умеренно дифференцированная аденокарцинома (46,8%). В большинстве случаев (59,6%) отмечено билобарное поражение печени. Размеры метастазов варьировали от 16 мм до 117 мм, а число метастазов от 2 до 8 (в среднем 3,6). Включенные в исследование пациенты были разделены на 2 группы для получения химиотерапии. Режим первой линии химиотерапии базировался на использовании фторпиримидинов (5-FU, капецитабин) и оксалиплатина или иринотекана, количество циклов -4-6. В обеих группах пациенты получили 5-фторурацил (инфузионно или болюсно) или капецитабин (перорально)- по выбору исследователя. При достижении частичной регрессии или стабилизации опухолевого процесса решался вопрос о применении хирургического лечения. В случае резекции R0 или R1 дополнительно проводили еще 4 цикла по этой же схеме. У пациентов с прогрессированием заболевания применяли режимы 2-й линии химиотерапии, которые базировались на использовании фторпиримидинов; выбор второго препарата во 2-ой линии терапии определялся режимом 1-ой линии лечения (при применении в 1-ой линии оксалиплатина- во 2-ой линии назначали иринотекан и наоборот). Опухолевые маркеры (РЭА,СА-19-9) были изучены у 44(93,6%) из 47 больных. Во всех случаях использовали общепринятые препараты сопровождения (антиэметики, кортикостероиды и т.д.). Оценку распространенности опухолевого процесса, объективного ответа, токсических проявлений осуществляли на основании объективных данных, результатов лабораторных, рентгенологических, эндоскопических, ультразвуковых методов исследования и компьютерной томографии (обязательно для всех пациентов до и после окончания), исследование

онкомаркеров (СЕА,СА19-9). Режимы химиотерапии с включением оксалиплатина и фторпиримидинов ("XELOX", "NordicFLOX", "mFOLFOX,") проведены 40 больным. Семеро больных получили неоадьювантную химиотерапию с включением иринотекана и фторпиримидинов ("XELIRI", FOLFIRINordic"). Кроме того, у 2 больных к двухкомпонентным режимам химиотерапии ("XELIRI", XELOX") добавляли бевацизумаб по 7,5мг/кг внутривенно капельно, каждые 3 недели.

Количество проведенных циклов- 205 (в среднем- 4,4). Результаты лечения оценивали согласно критериям RECIST (Response Evolution Criteria in Solid Tumors, v.1.1, 2009), токсичность в соответствии с критериями CTCNCIC (Common Toxicity Criteria National Cancer Institute of Canada, v.3.0).

Результаты

Эффективность терапии и токсичность оценены у 47 пациентов. Непосредственные результаты неоадьювантной химиотерапии, в зависимости от используемых режимов лечения, представлены в таблице №1. Общая эффективность всех используемых режимов химиотерапии составила 32%. При этом полная регрессия (ПР) наблюдалась в 4,3% (2/47) случаев, частичный регресс опухоли (ЧР) был зафиксирован в 27,6%(13/47) случаев. Стабилизация опухолевого процесса отмечена - у 40,4%(19/47) больных. Лечение было неэффективным у 13(27,6%) больных.

У 8 из 13 пациентов с прогрессированием заболевания был применен режим 2-й линии химиотерапии.(XELOXn=1, XELIRIn=7). Во всех случаях объективного эффекта не было получено. Пятеро пациентов по различным причинам отказались от проведения дальнейшего лечения.

Таблица 1

Эффективность неоадьювантной химиотерапии мКРР

Показатель	Режимы на основе оксалиплатина	Режимы на основе иринотекана	Всего
№ больных	40	7	47
Полная регрессия (ПР)	2	-	2 (4,3%)
Частичная регрессия (ЧР)	12	1	13(27,7%)
Стабилизация	15	4	19(40,4%)
Прогрессирование	11	2	13(27,3%)

После проведения 4-6 курсов неоадьювантной химиотерапии (XELOX, FOLFIRI) резекции пече-

ниудалось выполнить у 9(19,1%) больных, у одного пациента операция ограничилась эксплоративной лапаротомией. Из циторедуктивных операций чаще была произведена атипичная резекция печени (n=7) и только в 2 случаях была выполнена анатомическая резекция печени (правосторонняя гемигепатэктомия). Необходимо также отметить, что еще один больной перенес стереотаксическую радиотерапию ("Cyberknife") на область печеночных метастазов. Во всех случаях послеоперационный период протекал без осложнений, функция печени была адекватной. У 6 больных через 2-23 месяцев наблюдения и лечения отмечено развитие метастазов в оставшейся доли печени, что потребовало возобновления химиотерапии. У одного больного диагностированы внепеченочные метастазы (множественные метастазы в легкие).

У 2 пациентов через 20 и 23 месяцев после первичной резекции печени соответственно была выполнена повторная резекция печеночных метастазов с хорошим клиническим эффектом. У одной пациентки была выполнена химиоэмболизация печеночной артерии (2 сеанса) и воротной вены с использованием моксалиплатина.

Повышенный уровень РЭА (выше 5 нг/мл) до лечения наблюдали у 27 больных. Снижение уровня РЭА, включая его нормализацию, на фоне химиотерапии, отмечено у 12 больных с объективным эффектом. Снижение маркера в этой группе больных чаще сопровождало частичную регрессию метастазов по сравнению со стабилизацией болезни (80% против 20,7%). Таким образом, при повышенном уровне РЭА его динамика достоверно отражает эффективность лечения.

Токсичность. Побочные эффекты были изучены в период проведения 205 курсов химиотерапии и оказались умеренными. Гематологическая токсичность была представлена лейкопенией I-II степени у 5 (12,8%) больных, анемией I-II ст. у 11(28,2%), тромбоцитопенией II степени – у 1 больного. Имели место 2 эпизода миелотоксичности III степени. У одного пациента при использовании комбинации XELIRI + бевацизумаб, отмечалось обильное профузное кишечное кровотечение, что потребовало трансфузии компонентов крови и отмены бевацизумаба при дальнейшем лечении. Чаще отмечалась негематологическая токсичность, которая была представлена диареей I-II ст. у 21 (53,8%), в том числе, у 3-х пациентов зафиксирована диарея III ст., что потребовало модификации схемы лечения. Тошнота, рвота I-II ст. у 17(36,1%), повышение уровня билирубина, трансаминаз отмечено в 14,9% случаев. У 3-х пациентов были зарегистрированы признаки

мукозита, у 2-х - признаки ладонно-подошвенного синдрома. У 14(29,8%) больных отмечена периферическая сенсорная нейропатия I-II степени, что проявлялось покалыванием в области пальцев рук, без функциональных нарушений. Во всех случаях пациенты получали более 4 курсов химиотерапии с оксалиплатином. Алопеция зафиксирована в 23,4%, астения -25,5%, артралгия, головная боль - в 4,3% случаев.

Дискуссия

По данным различных авторов у 14-54% больных КРР встречаются изолированные метастазы в печени, из них у 30% пациентов выявляется поражение обеих долей печени. При невозможности выполнения резекций прогноз больных с метастазами КРР в печень неблагоприятен. Продолжительность жизни больных КРР с синхронными метастазами в печени без специфического лечения в среднем составляет 4,5 месяца, а при метастатическом метастазировании - менее 1 года с момента установления диагноза. [15]. В плане комбинированного лечения больных метастатическим КРР резекция печени является оптимальным объемом хирургического вмешательства. По статистике только 10-25% больных мКРР могут быть оперированы без предварительной химиотерапии [1,18]. Выполнению операций ограничивает ряд факторов - размеры, количество, локализация метастазов, функциональный резерв печени, наличие внепеченочных метастазов [1, 11, 13]. Неoadьювантная химиотерапия по данным современных рандомизированных исследований [6, 10] улучшает результаты лечения этой категории пациентов. Цель конверсионной химиотерапии заключается в достижении резектабельности. Так, Adam R. и соавторы [1] опубликовали данные по серии пациентов с исходно нерезектабельными метастазами в печени, в которой после оксалиплатинсодержащей химиотерапии в 13,6% удалось выполнить резекции. В другом французском исследовании конверсионная терапия в режиме FOLFOX позволила выполнить радикальную резекцию в 16% случаев, а безрецидивная выживаемость в группе резекций составила 36% [4]. Применение тройных комбинаций с включением иринотекана и оксалиплатина (FOLFOXIRI) у пациентов с изолированным метастатическим поражением печени позволило достичь объективного эффекта в 71% , при этом в 27% случаев удалось выполнить резекцию печени в объеме R0 [17]. Однако, нельзя не упомянуть о более высокой токсичности данной схемы. Важно использовать все потенциальные возможности первой линии тера-

пии, чтобы добиться уменьшения размеров опухолевых очагов, поскольку подавляющее большинство резекций (84%) проводится после первой линии химиотерапии. Необходимо отметить, что добавление таргетной терапии, а именно, препаратов блокирующих EGFR, в качестве первой линии, увеличивает частоту объективных ответов по сравнению со стандартными схемами лечения мКРР без таргетной терапии (табл.2). В исследовании CELIM (Cetuximab in neoadjuvant treatment of nonresectable colorectal Liver Metastases) неoadъювантную химиотерапию с цетуксимабом использовали для лечения первично нерезектабельных метастазов колоректального рака в печени, при этом в 34% случаев удалось выполнить радикальную резекцию печени [6]. Folprecht и соавторы [5] проанализировали ряд ранее проведенных исследований и показали, что при тщательном отборе радикальная резекция печени была проведена у 24-56% больных. В случае неизбежного набора пациентов в программу оперативное лечение возможно лишь в 1-24% случаев. Авторы отмечают, что вероятность проведения радикальной резекции печени по поводу первично-нерезектабельного поражения органа напрямую зависит от возможности достижения объективного эффекта. Тем не менее, исходя из крупных перспективных рандомизированных исследований III фазы, оценивающих эффективность новых комбинаций, частота резекций (Ro) у пациентов с исходно нерезектабельными метастазами КРР в печени все еще остается низкой и колеблется от 2-12% (таб. 2). Необходимо отметить, что в эти исследования были включены, в том числе и пациенты с внепеченочными проявлениями.

В нашем исследовании объективный эффект, после использования двухкомпонентных режимов неoadъювантной химиотерапии был зафиксирован у 32% случаев. При этом частота выполненных резекций составила 19,1%, что демонстрирует целесообразность проведения конверсионной химиотерапии в сочетании с резекцией печени по поводу метастазов колоректального рака в печени. У 8 пациентов с прогрессированием заболевания после 1-ой линии лечения, использование 2-й линии химиотерапии (чаще всего режимы на основе иринотекана) не повысило шансы на успешную резекцию печени, что соответствует данным ранее проведенных исследований. Профиль безопасности изученных комбинаций был приемлемым. К настоящему моменту данные по безрецидивной и общей выживаемости пока не изучены.

Заключение

Таким образом, благодаря активному применению современных режимов химиотерапии, у ряда пациентов мКРР с нерезектабельными метастазами в печень можно достичь регрессии опухоли до резектабельного состояния и тем самым повысить перспективы на длительную выживаемость. Исследование продолжается. Последующее наблюдение за этими пациентами позволит проанализировать показатели отдаленной выживаемости, которые будут представлены позже.

Литература.

1. Adam R., Delvart V., Pascaletal. *Rescues urgency for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long term survival*. Ann Surg. 2004, 240(4), p. 644-57.

Таблица 2.

Частота резекций печени в крупных рандомизированных исследованиях III фазы, посвященных оценке эффективности новых комбинаций терапии при мКРР

Исследование	Режим	Частота объективного эффекта(%)	Частота R0 резекции (%)
CRYSTAL	FOLFIRI(n=350)vs цетуксимаб+ FOLFIRI(n=316)	40 57	2 5
OPUS	FOLFOX4(n=73)vs цетуксимаб+ FOLFOX4(n=68)	37 61	4 12
COIN	FOLFOX6(n=376)vs цетуксимаб+ FOLFOX6(n=362)	57 64	НД НД
PRIME	FOLFOX4(n=331)vs панитумумаб+ FOLFOX4(n=325)	48 57	7 8
AVF2107g	ILF(n=67) vs бевацизумаб+ILF(n=75)	37 60	НД НД
NO16966	FOLFOX/XELOX(n=701) vs бевацизумаб+FOLFOX/XELOX (n=699)	38 38	5 9

2. Adam R., Wicherts D.A., Haas R.J. et al. *Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there possibility of cure?* J ClinOncol. 2009, 27(11), p. 1829-35.
3. Alberts S.R., Horvath W. L., Stenfeld W.C. et al. *Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: North Central Cancer Treatment Group phase II study.* J Clin Oncol., 2005, 23, p. 9243-49.
4. Bismuth H., Adam R., Levi F. et al. *Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy.* Ann. Surg., 1996, 224, p. 509-20.
5. Folprecht G., Grothey A., Alberts S. et al. *Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumor response and resection rates.* Ann. Oncol. 2005, 16(8), p. 1311-19.
6. Folprecht G., Gruenberger T., Bechstein W. *Tumor response and secondary respectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomized phase 2 trial.* Lancet, 2010, 11, p. 38-47.
7. Fong Y., Fortner J., Brennan M.F. et al. *Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases.* Ann Surg. 1999, p. 309-18.
8. Jemal A., Bray F., Center M.M. et al. *Global cancer statistics.* CA. Cancer J Clin. 2011, 61(2), p. 69-90.
9. Mogoanta S.S., Vasile J., Totolici B. *Colorectal cancer. Clinical and morphological aspects.* Rom. J Morphol. Embryol. 2014, 35(1), p. 103-10.
10. Nordlinger B., Sorbye H., Glimelius B. et al. *Perioperative chemotherapy with FOLFOX 4 and surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup Trial 40983): a randomized controlled trial.* Lancet, 2008, 371, p. 1007-16.
11. Popescu I., Alexandrescu S. *Hepatic metastasis of colorectal cancer-current therapeutic possibilities.* Chirurgia, Bucuresti, 2010, 105(2), p. 155-69.
12. Pozzo C., Basso M., Cassano A. et al. *Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients.* Ann. Oncol. 2004, 15, p. 933-39.
13. Sheele J., Stang R., Altendorf- Hofmann A., Paul M. *Resection of colorectal liver metastases.* World J Surg. 1995, 19, p. 59-71.
14. Simmonds P.S., Primrose J.H., Colquitt J.I. et al. *Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies.* Br J Cancer, 2006, 94, p. 982-99.
15. Wittekind C., Compton C., Quirke P. et al. *A uniform rezidual tumor (R)classification: integration and the R clasification and the circumferential margin status.* Cancer, 2009, 115(15), p. 3483-88.
16. World Health Organization International Agency for Research on Cancer: GLOBOCAN 2012: Estimated cancer Incidence, Mortality and Prevalence. Worldwide in 2012.-2014.
17. Ychou M., Viret F., Kramar A. et al. *Triterapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFORINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases.* Cancer Chemother. Pharmacol. 2008, 62(2), p. 1095-2011.
18. Патютко Ю.И. Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени. Практическая медицина, 2005.