

*На правах рукописи*



**СТУКАЛОВА**  
**Оксана Юрьевна**

**ОБОСНОВАНИЕ РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ МЕТОДИК  
В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМИ СИНХРОННЫМИ  
МЕТАСТАЗАМИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ,  
НЕ КОНТРОЛИРУЕМЫМИ СИСТЕМНОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

3.1.1. Рентгенэндоваскулярная хирургия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научные руководители:**

*Ищенко Роман Викторович* – доктор медицинских наук

*Поликарпов Алексей Александрович* – доктор медицинских наук, доцент

**Официальные оппоненты:**

*Соловьев Иван Анатольевич* – доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская Мариинская больница», заместитель главного врача по хирургии.

*Алентьев Сергей Александрович* – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, профессор кафедры общей хирургии.

**Ведущее учреждение:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы».

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.1.055.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России и на сайте центра:  
<https://rrcrst.ru/dissertacionnyj-sovet/dissertacionnyie-issledovaniya>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

*Козлов Алексей Владимирович*

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования и степень ее разработанности**

В структуре заболеваемости злокачественными опухолями на протяжении последних семи лет, колоректальный рак (КРР) занимает одно из лидирующих положений, с неуклонной тенденцией к росту (Ионкин Д.А. и соавт., 2018; Каприн А.Д., 2023; George A.T., et. al., 2020).

Несмотря на значительные успехи в диагностике данной патологии с применением современных методов, внедрение национальных скрининговых программ в ряде стран, пациенты с метастатическим поражением печени составляют около трети общей когорты. При этом общая пятилетняя выживаемость больных с синхронным метастатическим поражением печени при КРР не превышает 28% (Johdi N.A. et. al., 2020)

Существенный прорыв в изучении биологических свойств злокачественных опухолей толстой кишки привел к глубокому пониманию отдельных процессов канцерогенеза и определил индивидуализацию иммуногистохимических и генетических исследований с последующим проведением персонализированной терапии. Несмотря на постоянное усовершенствование и расширение спектра диагностических методов, а также внедрения в клиническую практику персонализированного подхода, проблема лечения больных с метастазами печени, не контролируемые системной химиотерапией (СХТ), остается одной из самых актуальных (Поликарпов А.А. и соавт., 2019; Соловьев И.А., 2021).

СХТ сопряжена с высокой вероятностью возникновения нежелательных явлений на фоне выраженной токсичности и эффекта кумуляции, поэтому имеются ограничения в повышении дозы лекарственных противоопухолевых препаратов и в смене линий химиотерапии у больных с химиорезистентными метастазами. Для лечения представленной когорты пациентов стали применять эндоваскулярные методики, которые зарекомендовали себя, как малоинвазивные и высокоэффективные способы локального лечения (Алентьев С.А., 2020). К ним относят: химиоинфузию в печеночную артерию (ХИПА), химиоэмболизацию насыщаемыми сферами (ХЭПА), масляную химиоэмболизацию (МХЭПА) и радиоэмболизацию.

В настоящее время в российской и зарубежной литературе встречаются единичные публикации о лечении больных с не контролируемые СХТ метастазами КРР в печени. Незученным вопросом остается степень выраженности токсических проявлений, осложнений регионарной химиотерапии (РХТ) и ее эффективности у больных с синхронными метастазами КРР в печени.

### **Цель исследования**

Улучшение результатов лечения больных с нерезектабельными синхронными метастазами в печени, не контролируемые СХТ, путем применения рентгенэндоваскулярных методик в комбинированном лечении.

### **Задачи исследования**

1. Оценить безопасность, частоту осложнений после проведения РХТ.
2. Сравнить степени токсичности СХТ и РХТ.
3. Сравнить показатели ответов после проведения СХТ и РХТ.

4. Оценить эффективность РХТ у больных с метастазами КРР в печени не контролируемые СХТ.

5. Оценить и сравнить общую выживаемость и медиану продолжительности жизни больных после СХТ и РХТ.

### **Научная новизна исследования**

В результате настоящего исследования у больных с нерезектабельными синхронными метастазами КРР в печени, не контролируемые СХТ, получены следующие результаты:

1. Доказана минимальная токсичность, высокая безопасность и эффективность РХТ.
2. Впервые в России произведена оценка эффективности и токсичности рентгенэндоваскулярных методов лечения в сравнении с СХТ.
3. Создана шкала оценки эффективности РХТ, основанная на показателях концентрации уровня суммы онкомаркеров.
4. Определена роль РХТ у больных представленной когорты.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

**Теоретическая значимость** заключается в том, что в диссертационной работе показаны пути дальнейшего совершенствования и перспективы развития рентгенэндоваскулярных методик в лечении больных КРР с синхронными метастазами в печени, не контролируемые СХТ; проведен сравнительный анализ, доказывающий эффективность и безопасность применения РХТ у пациентов данной когорты. Получен патент на изобретение.

**Практическая значимость** исследования состоит в разработке способа лечения больных с метастазами колоректального рака в печени, не контролируемые СХТ с помощью РХТ, что подтверждено полученными результатами улучшения общей выживаемости и эффективности в сравнении с СХТ. Полученные в исследование данные имеют непосредственное практическое значение, позволяют усовершенствовать современную стратегию лечения пациентов с нерезектабельными метастазами КРР в печени, не контролируемые СХТ.

### **Методология и методы исследования**

Методология, которая была использована в работе была основана на научных исследованиях отечественных и зарубежных ученых, посвященных лечению больных с метастазами КРР в печени.

Проведенная работа выполнена на ретро-проспективном анализе результатов противоопухолевой терапии пациентов, находившихся в клинике ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России и ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина» с 2012 по 2019 гг. В целях получения научной информации использовали клинические, лабораторные, инструментальные методы диагностики, обобщение результатов лечения, а также статистическую обработку полученных данных с помощью пакета прикладных программ AnalystSoft Inc., StatPlus: mac – программа статистического анализа, версия 8. При проведении данного исследования соблюдались требования Национального стандарта Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» по ГОСТу Р ИСО 14155-2014.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Применение РХТ в лечении больных с синхронными метастазами колоректального рака в печени не контролируемые СХТ, сопряжено с низким числом осложнений.
2. Применение рентгенэндоваскулярных методик у данной когорты больных позволяет улучшить результаты лечения и увеличить общую выживаемость в сравнении с СХТ.

### **Апробация и внедрение работы**

Работа проводилась в рамках основных плановых тем НИР ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова» Минздрава России. Апробация состоялась 07.08.2024 года на заседании проблемной комиссии по клиническим дисциплинам ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России.

Результаты проведенного исследования применяются в клинической практике в отделении абдоминальной онкологии ФГБУ ИНВХ им. В.К.Гусака, Донецк.

Результаты работы представлены на: XLI итоговой научной конференции общества молодых ученых МГМСУ им. А. И. Евдокимова, доклад отмечен дипломом за III место в конкурсе (Москва, 2019 г.); 68-й итоговой студенческой научной конференции (Москва, 2020 г.); XLII итоговой научной конференции общества молодых ученых МГМСУ им. А. И. Евдокимова (Москва, 2020 г.); VII съезде хирургов Юга России с международным участием (Пятигорск, 2021 г.); XVI Международной (XXV Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых, доклад отмечен дипломом за I место (Москва, 2021 г.); XIII Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (Казахстан, 2022 г.); VIII Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2022 г.); XIV Съезде хирургов (Москва, 2022 г.).

По теме диссертации опубликованы пять статей в центральных рецензируемых ВАК медицинских журналах, получен патент на изобретение.

### **Личное участие автора**

Автор проводил непосредственное участие в обследовании и лечении больных по теме исследования. Ассистировал, а также самостоятельно выполнял хирургические этапы во время резекции толстой кишки и эндоваскулярных процедурах. Диссертант участвовал в разработке дизайна научной работы, осуществлял анализ отечественных и зарубежных источников, сбор материала, обработку результатов, их обобщение.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 140 страницах и состоит из введения, обзора литературы, четырех глав, содержащих материалы и методы, а также результаты, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, сопровождается 37 таблицами и 24 рисунками. Список литературы состоит из 189 источников и включает 83 работы отечественных и 106 иностранных авторов.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал и методы исследования

#### Общая характеристика больных

В исследование включены клинические данные из 496 историй болезни и амбулаторных карт пролеченных больных КРР в ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России и в ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина» в период с 2012 г. по 2019 г. Для проведения работы отобрано и рандомизировано в две группы 113 пациентов.

#### Критерии отбора больных в группы исследований

*Основные критерии включения в исследование:*

1. Возраст  $\geq 18$  лет;
2. Морфологически подтвержденный диагноз синхронных нерезектабельных метастазов КРР в печени;
3. Левосторонняя локализация первичной опухоли толстой кишки;
4. Выполненное хирургическое удаление первичной опухоли;
5. Наличие изолированного метастатического поражения в печени;
6. Больные, получавшие не менее двух линий химиотерапии с зарегистрированной прогрессией;

*Критерии исключения:*

1. Метахронное (в течение 3-х лет) или синхронное другое онкологическое заболевание за исключением излеченной карциномы *in situ*;
2. Объем поражения печени по данным компьютерной томографии более 60%;
3. Увеличение уровня трансаминаз более, чем в 5 раз;
4. Уровень билирубина более 50 мкмоль/л;
5. Сердечная недостаточность II-III стадии, III-IV ФК;
6. Наличие некорректируемой коагулопатии;
7. Почечная недостаточность II-IV стадии;
8. Асцит 2-3 степени;
9. Общее состояние пациента ниже 60 % по индексу Карновского и выше 2 баллов по шкале ECOG;
10. Поражение печени больше 7 баллов по шкале Чайлда–Пью (Child–Pugh);
11. Больше 18 баллов по шкале MELD (Model for End-Stage Liver Disease) и OCUDA
12. Поражение ЦНС;
13. Анемия тяжелой степени тяжести;
14. Беременность;
15. Активное аутоиммунное заболевание;
16. Наличие ВИЧ-инфекции, активных форм туберкулеза.

В исследуемую группу включены 64 больных с нерезектабельными метастазами КРР в печени, не контролируемые СХТ, получивших комплексное паллиативное лечение, включающее проведение регионарного эндоваскулярного лечения метастатического поражения печени после двух и более линий СХТ.

В контрольную группу включены 49 больных КРР с нерезектабельными метастазами в печени, не контролируемые СХТ. Пациенты данной группы получали комплексное паллиативное лечение, которое включало в себя проведение СХТ со сменой линий по известным стандартным схемам согласно клиническим рекомендациям.

С целью определения распространенности опухолевого процесса всем пациентам, согласно клиническим рекомендациям, выполнялись следующие методы инструментальной диагностики: тотальная колоноскопия с биопсией; ирригоскопия в случае невозможности выполнения тотальной колоноскопии при стенозирующих опухолях толстой кишки; компьютерная томография органов брюшной полости с в/в контрастированием; компьютерная томография органов грудной полости; компьютерная томография малого таза с внутривенным контрастированием или магнитно-резонансная томография малого таза выполнялись при локализации опухоли в ректосигмоидном отделе и дистальнее.

Первичная опухоль располагалась в левых анатомических отделах толстой кишки. Самой частой локализацией первичной опухоли оказалась сигмовидная кишка выявлено у 21 (32,8%) пациента в исследуемой группе и у 17 (34,7%) в контрольной. В селезеночном изгибе, нисходящей ободочной кишке, ректосигмоидном отделе и прямой кишке первичная опухоль диагностирована в 12 (18,7%), 7 (10,9%), 8 (12,5%), 16 (25,0%) случаях у больных исследуемой группы и в 8 (16,3%), 7 (14,3%), 5 (10,2%) и 12(24,5%) контрольной. У всех пациентов на первом этапе комплексного лечения выполнено удаление первичной опухоли в срочном порядке: в 89 (78,8%) случаях на фоне развития кишечной непроходимости, в 24 (21,2%) случаях в связи с развитием кровотечения. Объем оперативного вмешательства соответствовал локализации и местной распространенности опухолевого процесса. Статистически значимой разницы между группами больных по объему оперативного вмешательства не выявлено, ( $p>0,05$ ).

Диагноз КРР подтвержден патоморфологическим исследованием операционного материала – первичная опухоль представлена аденокарциномой различной степени злокачественности. Умереннодифференцированная аденокарцинома (G2) была выявлена в 54 (84,4 %) случаях у больных исследуемой группы и в 39 (79,6 %). Высокодифференцированная аденокарцинома (G1) диагностирована у 7 (10,9 %) больных исследуемой группы и у 5 (10,2%) контрольной, низкодифференцированная аденокарцинома (G3) выявлена в 3 (4,7 %) и 5 (10,2 %) случаях соответственно ( $p>0,05$ ).

Метастазы в печени у всех больных подтверждены морфологически и имели гистологическое строение, соответствующее первичной опухоли. Забор материала для гистологического исследования производили путем чрескожной чреспеченочной пункционной биопсии ( $n=88$ ) либо интраоперационной щипцовой биопсии ( $n=35$ ).

Помимо гистологического строения первичной опухоли толстой кишки и метастазов печени, выполнялось молекулярно-генетическое исследование для определения подтипа КРР. При анализе результатов молекулярно-генетического исследования чаще всего наблюдали IV подтип КРР: 26 (53,1%) случаев в контрольной и 39 (60,9%) в исследуемой группе, самым редким явился I подтип – 3 (6,1%) случая в контрольной группе и 3 (4,7%) в исследуемой. Таким образом, больные обеих групп были идентичны и страшифицированы по стадии опухолевого процесса, объему первичного оперативного вмешательства, степени злокачественности и молекулярному подтипу КРР.

На втором этапе комплексного лечения больным проводились СХТ по стандартным схемам согласно Российским и Международным клиническим рекомендациям. Не контролируемые СХТ считали метастазы у больных с установленным прогрессирующим опухолевым процессом в печени на фоне проведения не менее двух линий СХТ по различным стандартным схемам. Прогрессированием считали увеличение размеров таргетных метастатических очагов не менее, чем на 20% от начальных размеров по данным МСКТ/МРТ. Всем больным исследуемой группы до включения в настоящее исследование проведено не менее двух ( $2,2 \pm 0,5$ ) линий химиотерапии.

Используемые схемы химиотерапии у больных исследуемой группы были распределены следующим образом: FOLFOX была назначена у 42 (65,6%) больных в рамках первой линии; XELOX у 25 (39,1%) пациентов. Самыми редко назначаемыми схемами в качестве первой линии химиотерапии явились схема Мейо – у трех (4,7%) больных и схема DeGramount – у двух (3,1%) пациентов. В качестве второй линии больным исследуемой группы чаще всего назначали лечение по схеме FOLFIRI – у 37 (57,8%) пациентов, реже XELIRI – в 5 (7,8%), и иринотекан в монотерапии – в 14 (21,9%) случаях.

В контрольной группе больным суммарно было проведено 319 курсов химиотерапии в рамках первой линии и 227 курсов в рамках второй линии. Самыми часто применяемыми схемами лечения в первой линии химиотерапии оказались FOLFOX – 24 (49%) больных и XELOX – 22 (44,9%), самыми редкими – DeGramount и капецитабин в монотерапии. Самой распространенной схемой во второй линии химиотерапии являлась схема FOLFIRI, которая была назначена 14 (28,6%) больным и капецитабин в режиме монотерапии, который получили 12 (24,5%) пациентов. Самыми редко применяемыми схемами во второй линии являлись XELIRI и Мейо, которые были назначены в 3 (6,1%) и 2 (4,1%) случаях соответственно. Статистически значимых различий в используемых схемах СХТ в лечении больных контрольной и исследуемой групп не обнаружено. Чаще всего в первой линии применялась схема XELOX и FOLFOX, в качестве второй линии – FOLFIRI и капецитабин в рамках монотерапии. В 7 (14,3%) случаях больным контрольной группы и в 8 (12,5%) случаях больным исследуемой группы проводилась таргетная терапия бевацизумабом независимо от молекулярно-генетического статуса первичной и метастатических опухолей в рамках первой линии СХТ. Таргетная терапия была завершена до включения в настоящее исследование в связи с прогрессирующим опухолевым процессом.

В исследуемую группу включены 33 (51,6%) женщины и 3 (4,8%) мужчины. Средний возраст пациентов составил  $57,9 \pm 9,3$  лет. При распределении больных согласно критерию Т выявлено, что большинство больных при первичном обращении имели стадию Т3 – 36 (56,3%), стадия Т4 выявлена у 26 (40,6%), а стадия Т2 у 2 (3,1%) больных. По критерию N больные были распределены следующим образом: стадия N0 была выявлена у 28 (43,8%), N1 – у 24 (37,5%), N2 – у 12 (18,8%) больных. Согласно критериям М при первичном обращении у 51 (79,7%) пациентов диагностирована стадия М1, а у 13 (20,3%) диагностирована стадия М0. У пациентов с изначальной стадией М0 в течение трех месяцев выявлено прогрессирование – метастатическое поражение печени. Медиана от удаления первичной опухоли до прогрессирования составила 2,0 мес.,



в связи с чем произведено рестадирирование опухолевого процесса до M1. Таким образом все пациенты в обеих группах были M1 – печень. При анализе метастатического поражения печени, выявлено, что у 44 больных (68,75%) максимальные размеры метастатических очагов в печени не превышали 50 мм в диаметре, у 4 (6,25%) больных метастазы превышали 100 мм в диаметре и в одном наблюдении достигали 128 мм, медиана составила  $44,6 \pm 27,2$  мм. При этом поражение в пределах одной доли наблюдалось у 18 (28,1%) больных, билобарное поражение – у 46 (71,9%). Всем больным исследуемой группы, перед включением в исследование, проведено не менее двух ( $2,2 \pm 0,5$ ) линий СХТ, на фоне которой зарегистрирована прогрессия метастатических очагов печени.

В контрольную группу включены 19 (38,8%) женщин и 30 (61,2%) мужчин, средний возраст пациентов составил  $59,5 \pm 10,1$  лет. При анализе распространенности первичной опухоли, стадия T3 – в 32 (65,3%) случаях, стадия T4 выявлена у 16 (32,6%), в одном случае диагностирована стадия T2. При анализе поражения регионарных лимфоузлов по критериям N согласно TNM-классификации стадия N0 выявлена у 10 (20,4%), N1 у 31 (63,3%) больных, а стадия N2 – у 8 (16,3%) больных. Размеры метастатических узлов варьировали от 10 до 138 мм в диаметре, медиана составила  $55,1 \pm 32,8$  мм. Всем больным до включения в настоящее исследование проведено по две линии СХТ на фоне которой зарегистрировано прогрессирование метастатических очагов печени.

При включении пациентов в настоящее исследование производилась оценка общего состояния по шкале ECOG. Соматический статус больных не превышал ECOG 1. Статистических значимых различий не выявлено,  $p > 0,05$ .

Таким образом, пациенты обеих групп стратифицированы по возрасту, соматическому статусу согласно шкале ECOG, сопутствующим заболеваниям, локализации и морфологическому строению первичной опухоли, стадии заболевания, объему первичного оперативного вмешательства, степени злокачественности, молекулярному подтипу КРР, объему метастатического поражения печени. Статистически значимых различий, согласно вышеперечисленным параметрам, не было ( $p > 0,05$ ).

С целью определения степени метастатического поражения печени, оценки ответа на проведенное лечение и для исключения прогрессирования в виде диссеминации опухолевого процесса на всех этапах лечения использовались методы лучевой диагностики. Ультразвуковое исследование брюшной полости и, в частности печени, проводили на аппарате General Electric Voluson E8 (GE Healthcare, США) при помощи конвексного датчика С 1-5-D 2-5 МГц в положении больного лежа на спине и на левом боку. МСКТ органов брюшной полости выполняли на аппаратах General Electric Bright Speed Elite (GE Healthcare, США) и Aquilion ONE, Toshiba (Япония), толщина среза составляла 1 мм с последующей реконструкцией. Исследование выполнялось с напряжением 120 Кv, ток – 215 mAs. Время сканирования печени – 10 с в краниокаудальном направлении. С целью контрастного усиления использовался «Омнипак-350» (AmershamHealth, Ирландия). Ангиографию выполняли всем пациентам исследуемой группы непосредственно перед процедурой регионарного лечения.

**Основные принципы диагностики и лечения больных  
с метастатическим поражением печени колоректального рака  
*Основные принципы проведения системной химиотерапии  
у больных контрольной группы***

После установления факта прогрессии на фоне двух линий СХТ, больным производилась смена линии лекарственной терапии. Для предотвращения развития локальных сосудистых осложнений в области инфузии химиопрепарата, всем пациентам была имплантирована венозная порт-система (ИВПС) Celsite® PSU (B. Braun, Германия).

Пациентам проводили СХТ по режимам XELIRI, FOLFIRI, FOLFOXIRI и курсы монокимиотерапии иринотеканом и капецитабином, таргетную терапию бевацизумабом. Число курсов и режим СХТ и таргетной терапии определяли, учитывая эффективность от ранее проведенного лечения, наличия и степени выраженности нежелательных явлений и осложнений.

***Основные принципы проведения регионарного лечения у больных исследуемой группы***

Рентгенэндоваскулярные процедуры проводили в условиях рентген-операционной с использованием ангиографических комплексов Toshiba Infinixr (Toshiba, Япония), Artis Zee (Siemens, Германия) или GE Innova (США).

Первым этапом всех интервенционных вмешательств являлось выполнение диагностической ангиографии. Под местной анестезией 0,5% раствора новокаина производили катетеризацию бедренной артерии по Сельдингеру. Для этого использовали различные вариации висцеральных катетеров Cook (США), Terumo (Япония), Cordis (США). Диаметр катетеров варьировал от 4 до 6F. В случае возникновения технической сложности катетеризации ветвей печеночной артерии, использовали микрокатетеры диаметром 2,4 F Progreat (Terumo, Япония). В качестве проводников использовали G-образный J-tip, STORQ Soft (Cordis, США) и прямой EMERALD BENTSON (Cordis, США). В качестве контрастного препарата использовали Омнипак-300 (Amersham Helth, Ирландия) до 300 мл за одну процедуру.

Выполняли ангиографию верхней брыжеечной артерии, чревного ствола, собственной печеночной артерии для определения типа артериальной архитектоники печени и оценки технической возможности селективного введения цитостатика. Для решения вопроса о методе регионарного лечения оценивали степень васкуляризации метастатических очагов, их локализацию и распространенность (рисунок 1).

У больных с типичной артериальной анатомией печени и гиповаскулярными метастатическими очагами выполняли ХИПА. Катетер устанавливали дистальнее гастродуоденальной артерии для равномерного поступления и распределения химиопрепарата по ветвям собственной печеночной артерии. Критерием адекватной установки катетера являлось отсутствие рефлюкса во внепеченочные артерии. Химиопрепарат разбавляли в 100-400 мл физиологического раствора с учетом фармакодинамики. ХИПА проводили в течение 18-36 ч с помощью инфузomата Terumo (Япония). Для химиоинфузии использовались следующие препараты в разовой дозе:

- 5-фторурацил – 4-6 г;
- Митомицин С – 15-20 мг;
- Оксалиплатин – 150-200 мг;
- Иринотекан – 160-200 мг.



Рисунок 1 – Выбор метода регионарного лечения в исследуемой группе

При диагностировании гипervasкулярных очагов печени выполняли ХЭПА насыщаемыми микросферами или МХЭПА. Для выполнения МХЭПА селективно устанавливали катетер в собственной печеночной артерии и вводили заранее приготовленную суспензию из химиопрепарата и сверхжидкого липиодола (Lipiodol Ultrafluid, Guerbet Lab., Франция). Для приготовления суспензии смешивали курсовую дозу выбранного цитостатика с дистиллированной водой в пропорции 1/5, 60% контрастным препаратом и 6-20 мл липиодола. Для выполнения ХЭПА инфузионный микрокатетер EmboCath Plus ECP 100 (Bioshere Medical S. A., Франция) или 2,4 Progreat селективно устанавливали в собственной печеночной артерии и вводили насыщенные цитостатиком микросферы до появления рентгенологического рефлюкса эмболизата. Диаметр микросфер подбирали в зависимости от диаметра артерии. Перед процедурой производили насыщение микросфер выбранным цитостатиком в течение 60 мин. Разовая доза химиопрепаратов: митомицин С – 10-20 мг, иринотекан – 160-200 мг, доксорубицин – 50-80 мг. Для окклюзии артерии, питающей опухоль, процедуру завершали введением аутогемостатиков и мелко нарезанных частиц (диаметром до 1 мм) гемостатической губки.

Больным, у которых выявлена сложная вариантная анатомия с абберантными печеночными артериями от верхней брыжеечной артерии, левой желудочной артерии и гастродуоденальной артерии, выполняли комбинированную процедуру МХЭПА+ХИПА. Для этого выполняли МХЭПА основной печеночной артерии, питающую опухоль. Катетер для ХИПА оставляли в общей печеночной артерии или чревном стволе.

После удаления катетера и завершения процедуры осуществляли гемостаз бедренной артерии в течение 10 мин. После чего на месте катетеризации накладывали давящую асептическую повязку на 6 ч. Пациента переводили в отделение интенсивной терапии до утра следующего дня, где проводили симптоматическую консервативную терапию, мониторинг гемодинамики и лабораторных показателей.

**Методы оценки полученных результатов,  
методы статистической обработки данных**

Основными методами диагностической оценки проводимого лечения являлись КТ, ангиография и значение онкомаркеров. МСКТ органов брюшной полости

с контрастированием выполняли непосредственно перед началом лечения, через 1 мес. после первой процедуры регионарного лечения больным исследуемой группы и через каждые три месяца больным обеих групп. Производили оценку числа и размеров метастатических очагов печени с последующим сравнением с предыдущими результатами КТ. Ангиографию выполняли перед каждым курсом локального лечения больных исследуемой группы. Производили сравнительную оценку размеров, числа и интенсивности васкуляризации образований печени.

Для объективной оценки эффективности проведенного лечения использовались шкалы RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) и mRECIST (modified RECIST).

Для биохимической оценки лечебного ответа определяли значение раково-эмбрионального антигена (РЭА, СЕА) и комментарного маркера СА 19-9. Повышение уровня онкомаркеров при стабилизации опухолевого процесса по данным КТ и ангиографии, расценивалось, как биохимическое прогрессирование. С целью систематизации и сопоставимости полученных результатов, нами была разработана оценочная шкала результатов эффективности, основанная на показателях уровня концентрации онкомаркеров РЭА, СА 19-9 в крови пациентов (патент на изобретение № 2800325).

Анализ осложнений интервенционного лечения в исследуемой группе проводили согласно классификации тяжести хирургических осложнений Clavien-Dindo, 2004 г. и классификации осложнений рентгенэндоваскулярных вмешательств CIRSE, 2017 г. Для оценки развития токсичности применяли шкалу критериев Национального института изучения рака – Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC-NCI v. 5, 2017 г.). Оценивали гематологическую, печеночную и желудочно-кишечную токсичность.

Всем больным контрольной и исследуемой групп производилась оценка отдаленных результатов лечения: продолжительность жизни умерших пациентов с момента включения в настоящее исследование; медиана общей выживаемости и годовая, двух-, трех- и пятилетняя выживаемость рассчитывалась от момента установки диагноза и начала системного лечения.

При статистической обработке определяли средние арифметические величины и ошибку репрезентативности ( $M \pm m$ ). Медиану выживаемости рассчитывали, как время в месяцах, в течение которого осталась в живых половина пациентов. Продолжительность жизни рассчитывали, как промежуток времени в месяцах от даты начала специфической терапии до смерти больного. Среднюю продолжительность жизни определяли прямым способом по умершим, а однолетнюю выживаемость по всем пациентам.

Для статистической обработки данных использовали программу AnalystSoft Inc., StatPlus: mac – программа статистического анализа, версия 8. Для статистического анализа количественных признаков распределения применяли критерии типа Колмогорова-Смирнова. При условии параметрических данных для сравнительного анализа использовали t-критерий Стьюдента. Для параметрических данных определяли величину средней арифметической и величину стандартного отклонения ( $M \pm \delta$ ). Для сравнительного анализа непараметрических данных использовали критерий Манна-Уитни. Общую выживаемость рассчитывали от даты хирургического вмешательства

до последнего дня наблюдения или смерти. Продолжительность жизни определяли с помощью данных медицинской документации или путем опроса ближайших родственников. Медиану выживаемости в обеих группах больных проводили по методу Каплана-Майера. Статистически значимыми мы считали показатели с  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

### **Результаты диагностической ангиографии у больных исследуемой группы**

Всего выполнено 282 диагностические ангиографии, по данным которых определяли тип артериального кровоснабжения печени, степень васкуляризации опухоли, локализацию и объем метастатического поражения печени, что позволяло выбрать способ регионарного лечения. При анализе данных диагностической ангиографии у больных исследуемой группы согласно классификации артериального кровоснабжения печени по N. Michels (1955 г.) выявлено, что у 44 (68,7%) больных имеется I тип (типичный вариант) артериального строения печени. Соответственно, II, III, IV и V типы имели место у 5(7,8%), 6(9,4%), 6(9,4%) и 3(4,7%) пациентов.

### **Динамическая оценка общего состояния пациентов, включенных в исследование**

У всех пациентов производили динамическую оценку соматического статуса до начала регионарного/системного лечения, затем через 6 и 12 мес. после лечения по шкале ECOG. Летальные случаи расценены, как ECOG-5.

В контрольной группе до начала системного лечения 31 (63,3%) пациент имели статус ECOG-0, а 18 (36,7%) – ECOG-1. Через 6 мес. зафиксировано 9 случаев летального исхода (ECOG – 5), у 1 (2,0%) больного зафиксирован ECOG-4, у 3 (6,1%) ECOG – 3, а общее состояние ECOG – 1-0 было выявлено у 28 (57,2%) больных. Через 12 мес. статусы общего состояния ECOG – 0 и ECOG – 1 выявлены только у 2 (4,1%) и 11 (22,4%) больных. В 4 (8,2%) случаях больные имели ECOG – 2, в 8 (16,3%) ECOG – 3 и в 3 (6,1%) ECOG – 4. В течение года умер 21 (42,9%) больной (ECOG – 5).

При глубоком динамическом сравнительном анализе общего состояния больных спустя 6 и 12 мес. от включения в исследование выявлено, что соматический статус пациентов обеих групп ухудшился. Однако, больные исследуемой группы значительно легче перенесли лечение, чем больные контрольной группы (рисунок 2).

### **Сравнительная оценка развития токсичности у больных обеих групп исследования**

С целью выявления гематологической токсичности у больных обеих групп определяли уровень гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов и нейтрофилов в периферической крови на 3-е и 7-е сут. после каждого проведения химиотерапии. Сравнительный анализ позволил сделать вывод, что гематологическая токсичность, проявляющаяся в виде анемии, лейкопении, тромбоцитопении и нейтропении, значительно выражена в контрольной группе и составила 38,8% случаев ( $p < 0,05$ ). В исследуемой группе гематологическая токсичность выявлена в 15,6% случаев ( $p < 0,05$ ) и проявлялась в легкой степени (таблица 1).

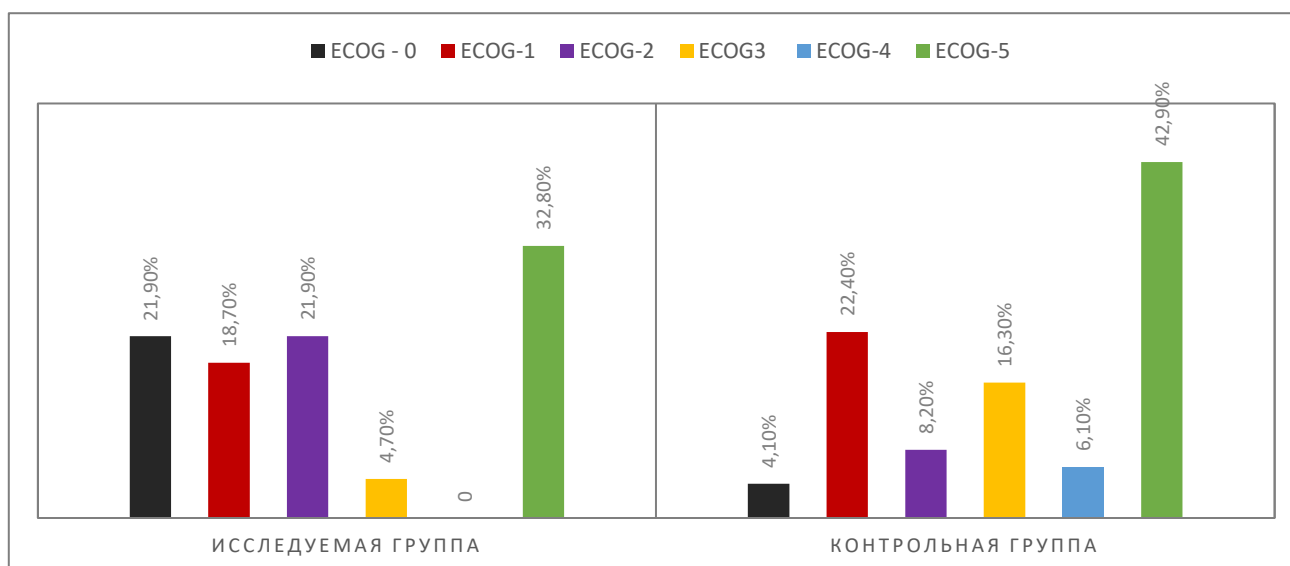


Рисунок 2 – Диаграмма сравнения общего состояния пациентов обеих групп через 12 месяцев от включения в исследование по шкале ECOG,  $p < 0,05$

Таблица 1 – Сравнительная оценка гематологической токсичности

Показатель	Степень токсичности	Исследуемая группа		Контрольная группа		p
		n	%	n	%	
Гемоглобин	0	57	89,1	38	77,6	0,003
	1	5	7,8	8	16,3	
	2	2	3,1	2	4,1	
	3	–	–	1	2,0	
	4	–	–	–	–	
Лейкоциты	0	61	95,3	46	93,9	0,004
	1	3	4,7	–	–	
	2	–	–	2	4,1	
	3	–	–	–	–	
	4	–	–	1	2,0	
Тромбоциты	0	64	100	47	96,0	0,003
	1	–	–	1	2,0	
	2	–	–	1	2,0	
	3	–	–	–	–	
	4	–	–	–	–	
Нейтрофилы	0	64	100	46	94,0	0,002
	1	–	–	1	2,0	
	2	–	–	1	2,0	
	3	–	–	–	–	
	4	–	–	1	2,0	

Таким образом, представленные показатели гематологической токсичности демонстрируют прямой (цитотоксический) эффект системного воздействия при попадании химиопрепаратов в кровотоки.

Для оценки повреждения гепатоцитов и определения степени гепатотоксичности исследовали уровень aminотрансфераз (АЛТ, АСТ), щелочную фосфатазу (ЩФ), общий билирубин, гамма-глутамилтрансферазу (ГГТ) в периферической крови больных. При анализе лабораторных показателей отмечено, что случаи гепатотоксичности встречаются чаще у пациентов контрольной группы (40 случаев), чем у больных исследуемой группы (17 случаев). При этом повышение трансаминаз выявлено в обеих группах (таблица 2).

Таблица 2 – Сравнительная оценка гепатотоксичности

Показатель	Степень токсичности	Исследуемая группа		Контрольная группа		p
		n	%	n	%	
АСТ	0	56	87,5	33	67,3	0,01
	1	7	10,9	8	16,3	
	2	1	1,6	6	12,2	
	3	–	–	2	4,1	
	4	–	–	–	–	
АЛТ	0	58	90,6	34	69,4	0,04
	1	6	9,4	9	18,4	
	2	–	–	4	8,2	
	3	–	–	2	4,1	
	4	–	–	–	–	
ГГТ	0	61	95,3	40	81,6	0,01
	1	3	4,7	8	16,3	
	2	–	–	1	2,0	
	3	–	–	–	–	
	4	–	–	–	–	
Общий билирубин	0	64	100	39	79,6	0,01
	1	–	–	7	14,3	
	2	–	–	2	4,1	
	3	–	–	1	2,0	
	4	–	–	–	–	

Стоит отметить, что повышенный уровень трансаминаз исследуемой группы соответствовал легкой степени гепатотоксичности и носил временный характер, а показатели уровня АСТ и АЛТ нормализовались в течение трех недель, что не повлияло на регулярность проведения циклов РХТ. Повышение уровня трансаминаз у больных исследуемой группы мы объяснили высокой тканевой активностью цитостатика при внутриартериальном введении и высокой локальной концентрацией последнего в печени. Одновременное повышение уровня АСТ, АЛТ и общего билирубина у больных контрольной группы доказывает более выраженное повреждение гепатоцитов при СХТ.

В результате сравнительного анализа выявленной гастроинтестинальной токсичности выявлено, что у больных исследуемой группы встречались симптомы в виде тошноты, которые соответствовали 1-2 степени токсичности и однократной рвоты (1 степень токсичности). При этом нарушения со стороны работы кишечника (диарея, запор) зарегистрировано не было. В контрольной группе у больных симптомы токсических реакций со стороны желудочно-кишечного тракта были выражены в значительно большей степени и диагностировались более чем в 50% случаев.

### **Результаты лечения больных исследуемой группы**

Летальных исходов, связанных с проведением регионарного химиотерапевтического лечения и проведением диагностических ангиографий, не было. Согласно шкале осложнений по CIRSE (2017 г.), осложнения 2 степени выявлены в одном (0,3%) осложнения 3 степени диагностированы в 8 (2,8%), 4 степени в одном (0,3%) случае.

В результате анализа характера выявленных осложнений, установлено, что после проведения ХИПА в двух случаях у больных выявлены острые эрозии желудка, что потребовало проведение консервативной противоязвенной терапии. После проведения ХЭПА выявлено 4 осложнения. У двух больных диагностирован острый холецистит. В одном случае на 3-е сутки постэмболизационного периода, который купирован консервативно. Во втором случае – на 2-е сутки послеоперационного периода, что потребовало выполнение холецистэктомии. Тяжелое течение постэмболизационного синдрома (ПЭС) с выраженным болевым синдромом, лихорадкой и признаками печеночной недостаточности наблюдалось у еще двух больных. ПЭС успешно купирован консервативно. После комбинированной РХТ (МХЭПА+ХИПА) выявлено три осложнения. Развитие острого гастродуоденита у одного больного и развитие острого эрозивного гастрита у второго больного купированы консервативно. Еще в одном случае отмечена окклюзия правой печеночной артерии и стеноз собственной печеночной артерии на фоне проведения восьмого цикла регионарной лекарственной терапии, что потребовало прекращение РХТ.

Суммарно больным исследуемой группы выполнено 282 цикла РХТ, в среднем каждому больному проведено  $4,4 \pm 3,2$  цикла в течение 1-3 ( $1,5 \pm 0,7$ ) линий.

РХТ включала в себя ХЭПА насыщаемыми микросферами, которая была выполнена 16 (25%) больным; МХЭПА – выполнена 12 (18,7%) больным; ХИПА – произведена 14 (21,9%) больным; комбинированное регионарное лечение (МХЭПА+ХИПА) – получили 22 (34,4%) пациента.

При оценке результатов лечения через один год согласно шкале RECIST 1.1 полных и частичных ответов получено не было, стабилизация диагностирована у 33 (51,6%) больных, прогрессирование – у 31 (48,4%) больного. Согласно шкале mRECIST, стабилизация была выявлена у 37 (57,8%) больных, прогрессирование – у 27 (42,2%) больных. В течение года зафиксирован 21 (32,8%) случай летального исхода на фоне прогрессирования опухолевого процесса в печени и печеночной недостаточности. Средняя продолжительность жизни умерших больных в течение первого года составила  $9 \pm 2,9$  месяцев от начала РХТ. Годичная выживаемость составила 57,1%.

Учитывая неоднородность полученных результатов согласно шкалам RECIST 1.1 и mRESIST, нами создана оценочная шкала лечебного ответа, основанная на показателях



суммы уровня концентрации онкомаркеров СА 19-9 и РЭА в крови пациентов, что отражено в патенте Российской Федерации на изобретение № 2800325 от 20.07.2023 г. Оценочная шкала включает в себя четыре критерия: полный ответ, частичный ответ, стабилизацию и прогрессирование. При динамической оценке биохимической активности опухоли через один год по уровню показателей онкомаркеров частичный ответ выявлен у одного больного – отмечено снижение уровня онкомаркеров на 35%. Стабилизация выявлена у 30, а прогрессирование у 33 (51,6%) больных. В результате анализа эффективности проводимого лечения через один год наблюдения согласно оценочным шкалам RECIST 1.1, mRECIST в сравнении с оценочной шкалой лечебного ответа регионарной химиотерапии, получено 13 случаев неоднородности результатов (рисунок 3).

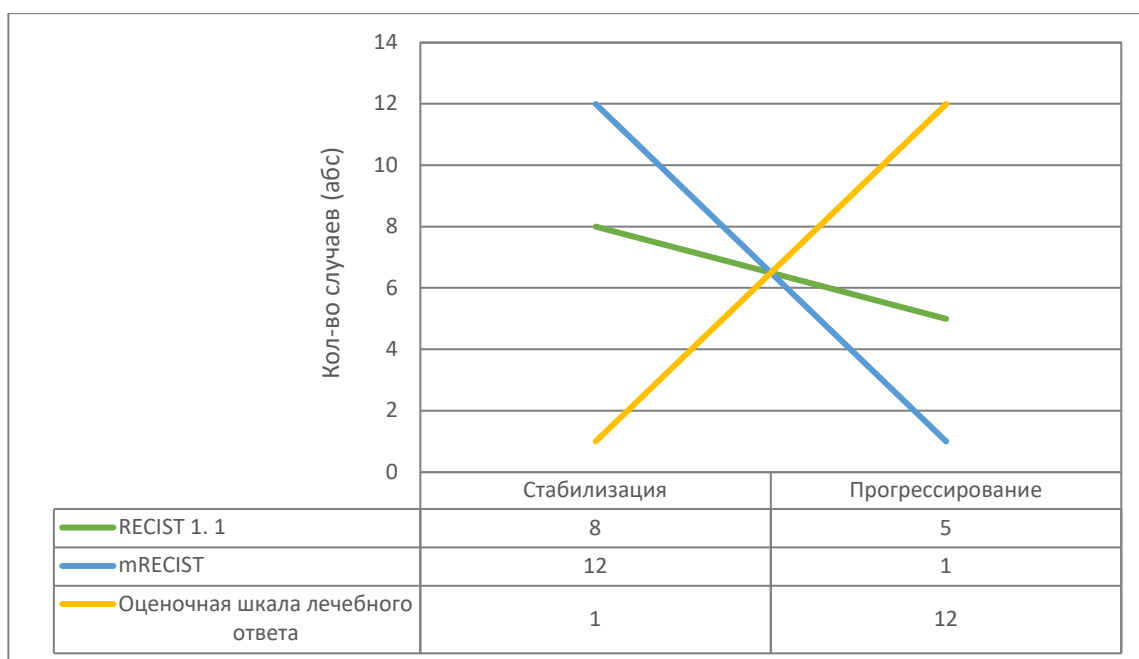


Рисунок 3 – Сравнительная оценка неоднородных результатов эффективности лечения согласно шкалам RECIST 1.1, mRECIST и оценочной шкалы лечебного ответа

Стабилизация опухолевого процесса выявлена в 8 (12,5%) и 12 (18,8%) случаях согласно шкалам RECIST 1.1 и mRECIST соответственно, и только в 1 (1,6%) случае согласно оценочной шкале лечебного ответа. Прогрессирование зарегистрировано в 5 (7,8%) и 1 (1,6%) случаях согласно шкалам RECIST 1.1 и mRECIST и в 12 (18,8%) случаях согласно оценочной шкале.

Продолжительности жизни больных с разнонаправленными результатами эффективности не превышала 29 мес. и в среднем составила  $21,2 \pm 1,3$  мес. Несмотря на полученную стабилизацию опухолевого процесса согласно шкалам RECIST 1.1 и mRECIST при выявленном прогрессировании по оценочной шкале лечебного ответа, отмечена корреляция последней с низкой общей выживаемостью в сравнении с общей когортой больных, у которых диагностирована стабилизация заболевания согласно шкале лечебного ответа. В результате можно сделать вывод, что выявленная прогрессия на основании оценочной шкалы лечебного ответа может являться негативным прогностическим фактором и требует коррекции лекарственной противоопухолевой терапии.

Произведена оценка продолжительности жизни у больных с разнонаправленными результатами эффективности лечения (рисунок 3). Продолжительность жизни больных не превышала 29 месяцев и в среднем составила  $21,2 \pm 1,3$  месяцев. Несмотря на полученную стабилизацию опухолевого процесса согласно шкалам RECIST 1.1 и mRECIST при выявленном прогрессировании по оценочной шкале лечебного ответа, отмечена корреляция последней с низкой общей выживаемостью в сравнении с общей когортой больных, у которых диагностирована стабилизация заболевания согласно шкале лечебного ответа регионарной химиотерапии. В результате чего можно сделать вывод, что выявленная прогрессия на основании оценочной шкалы лечебного ответа может являться негативным прогностическим фактором и требует коррекции лекарственной противоопухолевой терапии.

### **Результаты лечения больных контрольной группы**

С момента включения в исследование каждый пациент получил по 1-3 линии СХТ, медиана составила 2 ( $1,9 \pm 0,7$ ) линии. Суммарно проведено 544 курса СХТ – каждому больному в среднем по 10 ( $11,1 \pm 5,6$ ) курсов.

При анализе эффективности проводимого лечения через один год согласно шкале RECIST 1.1 у 11 (22,4%) больных диагностирована стабилизация опухолевого процесса. При этом в 3 (6,1%) случаях стабилизация достигнута на фоне смены режима СХТ у больных с ранее зафиксированным прогрессированием. У 38 (77,5%) пациентов выявлено прогрессирование.

При оценке полученных данных по шкале mRECIST у 13 (26,5%) больных выявлена стабилизация, а у 36 (73,5%) прогрессирование. Оценка биохимической активности опухолевого процесса показала, что в 42 (85,7%) случаях выявлено прогрессирование, а в 7 (14,3%) стабилизация. В течение одного года зарегистрировано 22 летальных исхода на фоне прогрессирования опухолевого процесса в печени. Средняя продолжительность жизни умерших в течение первого года пациентов составила 7 ( $6,9 \pm 2,8$ ) месяцев с момента включения в исследование. Годичная выживаемость составила 44,9%.

### **Сравнительная оценка отдаленных результатов лечения в обеих группах**

Сравнительный анализ полученных результатов лечения больных с метастазами колоректального рака в печени, не контролируемые СХТ показал, что РХТ более эффективна в сравнении с СХТ. Благодаря индивидуализации алгоритма регионарного лечения больных в зависимости от типа васкуляризации метастатических узлов и типа анатомического строения артериального русла печени, а также минимизации системного воздействия цитостатиков, удалось добиться существенно большей трехлетней выживаемости (31,2%) больных исследуемой группы в сравнении с контрольной группой (14,3%) ( $p < 0,05$ ).

Средняя продолжительности жизни умерших больных, получавших РХТ, составила 16 ( $20,4 \pm 5,1$ ) мес. от начала РХТ. Одно-, двух-, трех- и пятилетней выживаемости составили 57,1%, 45,3%, 31,2% и 23,4% соответственно. Средняя продолжительности жизни умерших больных, получавших системную химиотерапию, составила 12 ( $15,2 \pm 3,3$ ) мес. Одно-, двух-, трех- и пятилетней выживаемости больных составили 44,9%, 26,5%, 14,3% и 12,2% соответственно. Медиана общей выживаемости в основной группе была 23 мес., в контрольной 18 мес. ( $p < 0,05$ ) (рисунок 4).

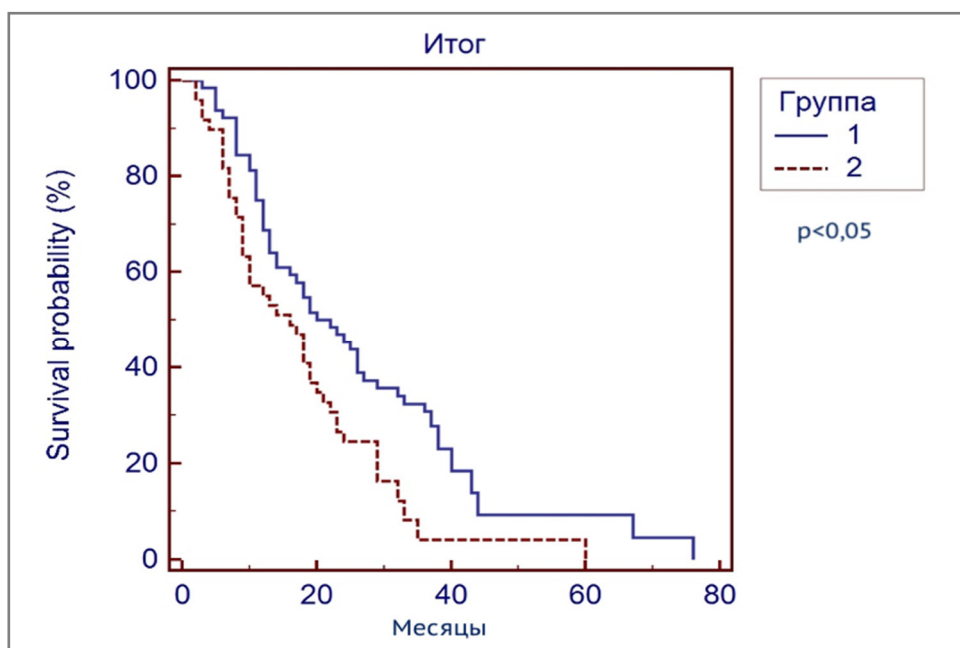


Рисунок 4 – Общая выживаемость больных исследуемой группы (1) и контрольной (2) групп

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время лечение больных с метастатическим КРР не теряет своей актуальности. Отягощающим фактором является поздняя диагностика отдаленных метастазов, которые выявляются более, чем у 27% больных при первичном обращении, что ухудшает прогноз выживаемости, приравнивая годовичную летальность к 30% (Соловьев И.А., 2021; George A.T et al., 2020; Johdi NA. et al., 2020).

Основным методом лечения больных с нерезектабельными метастазами в печени является СХТ, эффективность которой по данным многочисленных авторов, не превышает 30% (Шубин В.П. и соавт., 2018; Grozinsky-Glasberg S. et al., 2017). Однако существует обширная когорта пациентов, у которых развивается химиорезистентность к системным лекарственным препаратам.

На данный момент уже накоплен мировой опыт применения методов интервенционной радиологии в лечении больных с метастатическим поражением печени КРР. Ряд авторов опубликовали данные об успешном лечении данной когорты больных с медианой выживаемости до 25 мес. (Алентьев С.А., 2010; Поликарпов А.А. и соавт., 2019; Ren, Y. et.al, 2020; Karanicolas P. et al., 2021). Но несмотря на освещенность данного вопроса, лечение больных с химиорезистентными метастазами КРР остается дискуссионным.

В представленное исследование включены ближайшие и отдаленные результаты лечения 113 больных с установленными химиорезистентными метастазами в печень КРР. В исследуемую группу вошли 64 пациента, которым проводили регионарную внутриартериальную химиотерапию с помощью эндоваскулярных методов – ХИПА, ХЭПА и МХЭПА. У больных контрольной группы, состоящей из 49 пациентов, продолжали СХТ.

При включении больных в настоящее исследование производили оценку их соматического статуса. Успех в лечении пациентов с распространенными формами рака

определяется не только длительностью выживания, но и сохранением адекватного качества жизни. По данным некоторых исследований выявлено, что высокие показатели качества жизни приводят к увеличению выживаемости паллиативных пациентов (Хожаев А.А. с соавт., 2019).

При сравнительном анализе соматического статуса больных выявлено, что ухудшение состояния пациентов, согласно оценочной шкале ECOG, наступило в обеих группах. Однако больные исследуемой группы значительно легче перенесли проводимое лечение, нежели больные контрольной группы, что обусловлено негативным системным воздействием цитостатика.

Помимо соматического статуса больных, с целью персонафицированности лечения, у всех пациентов проводили оценку особенностей строения и васкуляризации метастазов печени. Для этого выполняли диагностическую ангиографию с последующим определением оптимального метода регионарной химиотерапии. При гиповаскулярных очагах и типичной артериальной анатомии у пациентов проводили ХИПА, при гипervasкулярных – МХЭПА или ХЭПА, при выявлении вариантной анатомии с несколькими питающими опухоль артериями – комбинация МХЭПА + ХИПА.

Диагностическая ангиография не считается методом выбора в диагностике, оценке распространенности и степени инвазии в сосудистые структуры метастазов печени, а также не используется при оценке лечебного эффекта регионарной химиотерапии, уступая методам лучевой диагностики – КТ и магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости. Однако, полученные данные ангиографии о сосудистой анатомии печени и степени кровоснабжения метастазов позволили выбрать оптимальный метод РХТ. Так, у большинства больных (68,7%) выявлен I тип артериального строения согласно классификации N. Michels. При оценке интенсивности кровоснабжения метастатических узлов, диагностировано, что чаще всего встречается гипervasкулярный тип, который выявлен у 48,4% больных. В связи с чем самым распространенным методом эндоваскулярного лечения больных исследуемой группы явилась внутриартериальная химиоэмболизация, которая проведена в 81,3% случаев, включая 34,4% больных, которые получили комбинированное лечение (МХЭПА+ХИПА) в случае нетипичного строения артериального русла печени.

При выполнении диагностической ангиографии и проведении РХТ летальных исходов не было. Всего было диагностировано 10 (3,5%) случаев осложнений из 282 проведенных циклов РХТ. Полученные данные отражают результаты исследований других ученых, в которых говорится о 0,4-10% случаев осложнений без учета развития постэмболизационного синдрома (ПЭС) (Петросян А. П. с соавт., 2019; Martin J. et.al., 2020).

Стоит отметить, что некоторые авторы считают ПЭС естественным и не выносят его в разряд осложнений. Он встречается в 50-70 % случаев, но только в 10 % случаев проявляется в тяжелой степени (Arslan M. et.al., 2019; Szemitko M. et.al, 2020, Irizato M. et.al. 2023) Тяжелое течение ПЭС, которое включало в себя выраженный болевой синдром, лихорадку и признаки печеночной недостаточности легкой степени было зафиксировано только у двух больных исследуемой группы после проведенных циклов ХЭПА и успешно купировано консервативно.

После проведения ХИПА у двух больных диагностированы острые эрозии тела желудка, что потребовало проведение консервативной противоязвенной терапии. После

ХЭПА у двух больных выявлен острый холецистит: в одном случае он был купирован консервативно, а во втором потребовалось выполнение холецистэктомии. Комбинированная регионарная химиотерапия сопровождалась развитием у двух больных острого гастроудоденита или эрозивного гастрита, купированных консервативно. И только в одном случае диагностирована окклюзия правой печеночной артерии, что потребовало прекращения РХТ.

Наряду с локальными осложнениями, производилась оценка системной токсичности у больных обеих групп. При этом оценивали самые часто встречаемые варианты токсичности – гематологическую, гепатологическую и гастроинтестинальную. Выявлено, что степень токсической реакции при РХТ минимально выражена в сравнении с СХТ. Установлено, что у пациентов исследуемой группы гематологической и гастроинтестинальной токсичности 3 и 4 степени тяжести выявлено не было. И только в одном случае развилась гепатотоксичность 3 степени. Таким образом, РХТ может применяться у пациентов ранее получавших СХТ, с минимальным риском развития осложнений и токсических реакций.

У больных контрольной группы зарегистрированы нежелательные токсические явления 1-3 степени. При оценке гепатотоксичности отмечалось одновременное повышение уровня трансаминаз и общего билирубина, что доказывает более выраженное повреждение гепатоцитов. Предикторами развития гематологической токсичности по мнению многих авторов являются рецидивы онкологических заболеваний, функциональный статус больных, применение препаратов платины в лечении, женский пол, предшествующие курсы СХТ (Пензин О.В. с соавт., 2019).

Результаты вышеописанных закономерностей подтверждены и в нашем исследовании. Однако, самым очевидным фактором риска развития гематологической, гепатологической и гастроинтестинальной токсичности является количество проведенных курсов ХТ: степень токсической реакции прямо пропорциональна порядковому номеру проводимого химиотерапевтического лечения.

Произведен анализ влияния РХТ на среднюю продолжительности жизни в зависимости от мутационного статуса больных. Установлено, что при диком типе KRAS средняя продолжительность жизни достигает 10,5 мес., а при мутантном 6,6 мес. Наименьшая продолжительность жизни диагностирована при мутантном типе гена BRAF – 4,5 мес.

При анализе лечения больных КРР с метастазами в печени, не контролируемые СХТ, выявлена наибольшая эффективность РХТ. Динамическая оценка показала, что через год стабилизация опухолевого поражения печени достигнута у 57,7% больных в сравнении с 26,5 % больных контрольной группы. Показатель одно-, двух- и трех- и пятилетней выживаемости больных исследуемой группы 57,1%, 45,3, 31,2% и 23,4% соответственно. В контрольной группе показатели существенно ниже – 44,9%, 26,5%, 14,3% и 12,2% соответственно.

Таким образом, полученные результаты проведенного исследования доказывают эффективность РХТ в комбинированном лечении больных с нерезектабельными синхронными, не контролируемые СХТ, метастазами КРР в печени. Такие методы регионарного лечения, как ХИПА, МХЭПА и ХЭПА являются наиболее безопасными в сравнении с СХТ и позволяют достичь средней продолжительности жизни умерших пациентов в 20 месяцев, при этом показатель трехлетней выживаемости составил более 30%.

Благодаря индивидуализации алгоритма регионарного лечения больных в зависимости от типа васкуляризации метастатических узлов и типа анатомического строения артериального русла печени, а также минимизации системного воздействия цитостатиков, удалось добиться достоверной существенно большей выживаемости больных исследуемой группы в сравнении с контрольной группой

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, проведенная научная работа показала, что применение рентгенэндоваскулярных методик в лечении пациентов с нерезектабельными синхронными метастазами КРР в печени, не контролируемые СХТ, позволяет увеличить общую выживаемость при минимально выраженных осложнениях. РХТ может являться методом выбора в лечении этих больных.

### **ВЫВОДЫ**

1. Методы регионарной химиотерапии являются безопасными для больных с синхронными нерезектабельными метастазами в печень колоректального рака, неконтролируемыми системной химиотерапией: осложнения I-II класса по Clavien Dindo возникли в 3,5 % случаях, летальных исходов не было.

2. Регионарная химиотерапия сопряжена с минимально выраженной гематологической (15,6%), гепатологической (6,6%) и гастроинтестинальной (4,3%) токсичностями в сравнении с системной химиотерапией, при которой выявлены токсические реакции в 38,8%, 25,5%, 19,9% случаях соответственно ( $p < 0,05$ ).

3. Регионарная химиотерапия является эффективным методом лечения больных с метастазами колоректального рака в печени, не контролируемые системной химиотерапией: стабилизация опухолевого процесса получена у 57,8% больных что достоверно выше чем 26,5% у пациентов контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

4. Общий соматический статус пациентов через год после включения в настоящее исследование в исследуемой группе достоверно лучше, чем в контрольной: ECOG0-1 у 41% против 27% ( $p < 0,05$ )

5. Медиана общей выживаемости составила 23 мес. у больных исследуемой группы против 18 мес. у пациентов контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Показатели годичной, двух-, трех- и пятилетней выживаемости больных исследуемой группы составили 57,1%, 45,3, 31,2% и 23,4% соответственно. В контрольной группе показатели существенно ниже – 44,9%, 26,5%, 14,3% и 12,2% соответственно ( $p < 0,05$ ).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. С целью минимизации риска возникновения эрозивного гастрита у больных на фоне регионарной химиотерапии, показано проведение профилактической противоязвенной терапии.

2. При анализе результатов РХТ в зависимости от молекулярно-генетического статуса наименьшая продолжительность жизни была 10.5 месяцев при мутантном типе гена BRAF. Учитывая риск развития гетерогенности первичной и метастатической опухоли, целесообразно производить повторную биопсию очагов печени для определения мутации генов KRAS, NRAS и BRAF для своевременной коррекции лечебной тактики

3. Выявленная прогрессия на основании разработанной оценочной шкалы лечебного ответа может являться негативным прогностическим фактором и требует коррекции лекарственной противоопухолевой терапии.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Стукалова, О.Ю. Патент № 2800325 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/53, А61В 5/00. Способ диагностики лечебного ответа у пациентов с метастазами в печень колоректального рака: № 2022129472 : заявл. 14.11.2022 : опубл. 20.07.2023 / О.Ю. Стукалова, Р.В. Ищенко. – EDN MSMOIA.
2. Стукалова, О.Ю. Рентгенэндоваскулярные вмешательства в лечении больных с метастазами колоректального рака в печени после прекращения системной химиотерапии / О.Ю. Стукалова, А.А. Поликарпов, Р.В. Ищенко, З.Х. Шугушев // Клиническая практика. – 2022. – Т. 13, № 2. – С. 59-65. – doi: 10.17816/clinpract 108552. – EDN UYGVHW.
3. Стукалова, О.Ю. Ультразвуковая диагностика в оценке эффективности внутриартериальной химиотерапии метастазов колоректального рака в печень / О.Ю. Стукалова, Р.В. Ищенко // Таврический медико-биологический вестник. – 2022. – Т. 25, № 2. – С. 106-110. – EDN XIKYOH.
4. Стукалова, О.Ю. Химиоэмболизация печеночной артерии при метастазах колоректального рака у больных пожилого и старческого возраста / О.Ю. Стукалова, Г.П. Генс, З.Х. Шугушев // Анналы хирургической гепатологии. – 2021. – Т. 26, № 2. – С. 83-90. – doi: 10.16931/1995-5464.2021-2-83-90. – EDN IOOGVF.
5. Стукалова, О.Ю. Химиоэмболизация печеночной артерии при лечении больных с химиорезистентными метастазами колоректального рака. Обзор / О.Ю. Стукалова, А.А. Поликарпов, Р.В. Ищенко // Хирургическая практика. – 2021. – Т. 47, № 3. – С. 61-68. – doi: 10.38181/2223-2427-2021-3-61-68. – EDN UIXOVJ.
6. Стукалова, О.Ю. Внутриартериальная химиоэмболизация при метастатическом поражении печени у больных колоректальным раком / О.Ю. Стукалова, Г.П. Генс, З.Х. Шугушев [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – Т. 29, № 5. – С. 36-42. – doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-5-36-42. – EDN BBQHRU.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

КРР	– колоректальный рак
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МСКТ/КТ	– мультиспиральная компьютерная томография
МХЭПА	– масляная химиоэмболизация печеночных артерий
ПЭС	– постэмболизационный синдром
РХТ	– регионарная химиотерапия
СХТ	– системная химиотерапия
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ХИПА	– химиоинфузия в печеночную артерию
ХЭПА	– химиоэмболизация печеночной артерии
ХТ	– химиотерапия